

ATUALIDADES EM  
**NEFROLOGIA**  
**12**

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



**sarvier**

ATUALIDADES EM  

---

NEFROLOGIA  
— 12 —





## ATUALIDADES EM NEFROLOGIA 12

### Coordenadores

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

### Comissão Editorial

Marcio Dantas  
Rui Toledo Barros  
Ita Pfeferman Heilberg  
Jenner Cruz  
Yvoty Alves Santos Sens  
José Hermógenes Rocco Suassuna  
Elizabeth De Francesco Daher  
Sarvier, 1ª edição, 2012

### Projeto Gráfico/Capa

CLR Balieiro Editores Ltda.

### Revisão

Maria Ofélia da Costa

### Impressão/Acabamento

Brasilform Editora e Indústria Gráfica Ltda.

### 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@sarvier.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 12 / coordenadores  
Jenner Cruz...[et al.]. -- São Paulo : SARVIER,  
2012.

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

Vários colaboradores.

Bibliografia.

ISBN 978-85-7378-232-5

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

12-10362

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

— 12 —

Coordenadores

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

Comissão Editorial

Marcio Dantas  
Rui Toledo Barros  
Ita Pfeferman Heilberg  
Jenner Cruz  
Yvoty Alves Santos Sens  
José Hermógenes Rocco Suassuna  
Elizabeth De Francesco Daher



## COLABORADORES



**Alberto Marcelo Leite** – (*In memoriam* 1944/2011). Livre-Docente de Nefrologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO). Médico Nefrologista do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro. Fundador e Ex-Chefe Fundador do Serviço de Nefrologia do Hospital do Instituto de Aposentadoria dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (IASERJ).

**Alessandra L. G. Lucchetti** – Médica Especialista em Geriatria pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – Centro Interdisciplinar de Pesquisa e Assistência em Envelhecimento. Cursando MBA (*Master of Business Administration*) em Saúde pela Fundação Getúlio Vargas. Pesquisadora do Departamento de Pesquisa da Associação Médico-Espírita de São Paulo.

**Alexandre Braga Libório** – Nefrologista do Hospital Geral de Fortaleza e do Grupo PRONEFRON. Doutor em Nefrologia pela Universidade de São Paulo (USP). Professor do Curso de Medicina da Universidade de Fortaleza (UNIFOR). Professor de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da UNIFOR.

**Aline de Araujo Antunes** – Nutricionista da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, da Universidade do Estado de São Paulo (UNESP). Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, da UNESP.

**Aline Lazara Resende** – Médica e Residência em Clínica Médica e Nefrologia pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Pós-Graduada em Nefrologia pela Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Aline Patrícia Alves Pereira** – Médica formada pela Universidade Federal de Santa Catarina.

**Álvaro Pacheco Silva Filho** – Livre-Docente e Professor Adjunto da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM) e do Laboratório de Imunologia Clínica e Experimental (LICE) da Disciplina de Nefrologia da UNIFESP/EPM.

**Ana Cláudia Kochi** – Médica Assistente da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade do Estado de São Paulo (HC-FMB-UNESP).

**Ana Lucia Santos Abreu** – Médica Assistente do Setor de Nefrologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM).

**Ana Paula Brecheret** – Mestre pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Médica do Setor de Nefrologia Pediátrica da UNIFESP-EPM.

**Ana Paula Hernandes Antunes** – Acadêmica do 6º Ano de Medicina pela Faculdade de Medicina de Catanduva (FIPA), SP.

**Anderson Sola de Haro** – Mestre em Ciências e Doutorando da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Anderson Tavares Rodrigues** – Intensivista. Coordenador do Centro de Terapia Intensiva da Santa Casa de Barbacena. Professor de Semiologia e Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME). Responsável pela Diálise de Agudos da Clínica de Nefrologia PRÓ-RENAL de Barbacena.

**Andréa Silva Matos** – Nefrologista. Responsável pela CCIH da Santa Casa de Barbacena. Responsável pela Comissão Central de Infecção Hospitalar (CCIH) da Clínica de Nefrologia PRÓ-RENAL de Barbacena.

**Andrei Silva** – Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). Doutorando da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM).

**André Gouvêa** – Professor Assistente de Clínica Médica e Propedêutica da Faculdade de Medicina F. E. Souza Marques da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janci-

ro. Assistente de Nefrologia do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas (IPGMCC) e da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Médico Clínico da Venerável Ordem Terceira São Francisco da Penitência, Rio de Janeiro. Mestrando em Epidemiologia Clínica da Universidade de Buenos Aires.

**Angela Castoldi** – Graduação em Biomedicina pela Universidade Luterana do Brasil.

**Antônio Sérgio Martins** – Professor Assistente Doutor da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade do Estado de São Paulo (FMB/UNESP).

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

**Bruna dos Santos Lourenço** – Especialista em Musculação e Condicionamento Físico da UGF. Mestranda em Medicina Translacional da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal da São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Bruna Paes de Barros** – Psicóloga. Especialista em Psicologia da Saúde pela UNESP. Mestre, Doutora e Pós-Doutoranda em Ciências da Saúde/Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Bruno Gualano** – Bacharel e Doutor em Educação Física pela Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (USP). Pós-Doutorado em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor Doutor da Escola de Educação Física e Esporte da USP. Coordenador do Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados à Atividade Física.

**Carla Luanda Pereira dos Santos** – Médica Residente de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC.

**Carla Motta Cardoso** – Especialista em Angiologia pela Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV/AMB). Mestre em Radiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Pós-Graduada em Angiologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Médica Ecografista Vascular da Clínica CDPI (Clínica de Diagnóstico por Imagem) (RJ) e do Hospital Beneficência Portuguesa de Petrópolis (RJ).

**Carla Vilela Dande** – Médica Assistente de Nefrologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo, Francisco Morato de Oliveira.

**Carlos Roberto da Rocha Zago** – Aluno de Graduação em Medicina e do Programa de Iniciação Científica do Laboratório de Óxido Nítrico e Estresse Oxidativo da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de

São Paulo (UNIFESP/EPM). Presidente da Liga de Medicina de Urgência e do Departamento de Cultura Científica, da UNIFESP/EPM, durante o ano de 2011.

**Cinthia Esbrile Moraes** – Médica Residente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Cláudia Fagundes** – Nefrologista da Unidade de Transplante Renal do Hospital Adventista Silvestre do Rio de Janeiro e da Renalcor Serviços Médicos, RJ.

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

**Cristhiane Faveiro Aguiar** – Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Mestranda em Ciências da Saúde (Nefrologia) pela Universidade de São Paulo (USP).

**Daniel Rinaldi dos Santos** – Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC). Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Médico Nefrologista e Coordenador da Residência Médica em Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE). Presidente da Sociedade Brasileira de Nefrologia – Biênio 2011/12.

**Daniela C. Sampaio de Brito** – Psicóloga. Especialista em Psicologia Hospitalar. Psicóloga do Serviço de Hemodiálise do Hospital Público Regional de Betim. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora.

**Danilo Candido de Almeida** – Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Mestrado em Medicina (Ciências Médicas) pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP). Doutorando em Medicina (Nefrologia) pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM).

**Deborah de Alencar Oliveira Borborema** – Médica Nefrologista do Ambulatório de Pós-Transplante Renal do Hospital do Rim e Hipertensão, da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Denise Pará Diniz** – Psicóloga. Especialista em Psicologia Clínica. Especialização em Psicologia Hospitalar. PhD pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Mestre em Ciências da Saúde, Doutora em Ciências da Saúde e Pós-Doutorado pela Disciplina de Nefrologia, Departamento de Medicina, da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).



**Dirceu Reis da Silva** – Médico pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Residência em Nefrologia pela Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Mestre em Medicina e Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Diretor Técnico da NefroClínica de Caxias do Sul.

**Domenico Capone** – Chefe do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE/UERJ). Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FCM/UERJ). Radiologista do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

**Edison Souza** – Professor Adjunto de Nefrologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Professor de Nefrologia da Universidade Severino Sombra (Vassouras). Professor de Nefrologia do Curso de Pós-Graduação em Nefrologia para Enfermeiros da Universidade Gama Filho (RJ e SP).

**Edson Nogueira Alves Rodrigues Junior** – Médico Nefrologista. Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade José do Rosário Vellano.

**Eduardo de Souza Martins Fernandes** – Cirurgião da Unidade de Transplante Hepático do Hospital Adventista Silvestre do Rio de Janeiro.

**Eliana Nogueira** – Doutora em Ciências Básicas pela Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM). Médica do Laboratório de Imunologia Clínica e Experimental (LICE) da UNIFESP/EPM.

**Elisa de Oliveira Marsicano** – Enfermeira. Especialista em Enfermagem em Terapia Intensiva. Enfermeira de Transplante Renal da Universidade Federal de Juiz de Fora. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora.

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

**Elizabeth De Francesco Daher** – Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (FAMED-UFC). Mestrado e Doutorado em Medicina (Nefrologia) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professora Associada da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Nefrologia Clínica e Coordenadora do Internato Faculdade de Medicina da UFC. Chefe do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da FAMED-UFC. *Voluntary Assistance Professor* da Universidade de Miami. Professora do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas do

Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da UFC. Orientadora da Liga de Nefrologia da FAMED-UFC. Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq – Nível 2.

**Emilia Maria Dantas Soeiro** – Mestre em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professora da Disciplina de Nefrologia da Universidade Nove de Julho, SP.

**Emir Mendonça Lima Verde** – Nefrologista do Centro de Nefrologia do Iguatu S/C Ltda. Pós-Graduação em Nefrologia na Universidade de Freiburg/Breisgau, Alemanha. Ex-Professor Adjunto de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

**Ênio José Bassi** – Graduação em Farmácia Bioquímica pela Universidade Estadual de Maringá (UEM). Mestrado em Biotecnologia pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Doutorando em Imunologia pela Universidade de São Paulo (USP).

**Erika Lamkowski Naka** – Médica pela Universidade Federal do Paraná. Residência em Nefrologia pelo Hospital do Servidor do Estado de São Paulo. Doutora em Ciências da Saúde (Nefrologia) pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Mestre em Ciências da Saúde (Nefrologia) pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Doutoranda em Imunologia pela Universidade de São Paulo.

**Eudes Oliveira de Alencar** – Psicólogo. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil pela Universidade Federal do Maranhão. Membro da Equipe do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Presidente Dutra.

**Eugênio Pacelle Queiroz Madeira** – Professor Adjunto de Clínica Médica da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Doutor em Fisiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

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

**Fábia A. Salvador** – Doutora em Ciências pelo Departamento de Microimuno e Parasitologia (MIP) da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM). Médica do Laboratório de Imunologia Clínica e Experimental (LICE) da UNIFESP/EPM.

**Fabio Simões Lopes** – Médico do Serviço de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

**Fátima Costa Matias Pelarigo** – Médica Especialista em Nefrologia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia. Coordenadora do Instituto de Nefrologia de Mogi das Cruzes (INMC).

**Fernanda Pita Mendes da Costa** – Médica pela Universidade Federal da Bahia. Residência em Nefrologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutoranda em Ciências da Saúde (Medicina Translacional) pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

**Fernando Kazuaki Hamamoto** – Médico Nefrologista Pediátrico do Hospital São Paulo, da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM).

**Flávio Henrique Soares Barros** – Médico Residente de Nefrologia do Hospital do Servidor Público de São Paulo (IAMSPE).

**Francisco Agenor Araujo Lima Verde** – Médico do Instituto de Nefrologia do Ceará (INECE). Médico do Centro de Nefrologia de Iguatu S/C Ltda.

**Francisco José Werneck de Carvalho** – Professor Livre-Docente. Professor do Curso de Medicina da Universidade Gama Filho. Médico do Serviço de Clínica Médica do Hospital Municipal da Piedade.

**Frederico Araujo Lima Verde** – Nefrologista do Serviço de Clínica Médica do Hospital Geral de Fortaleza. Responsável pelo Serviço de Hemodiálise do INECE – Instituto de Nefrologia do Ceará. Chefe e Preceptor de Residência em Clínica Médica do Hospital Geral de Fortaleza. Especialização em Ultrassonografia em Medicina Interna pela Escola de Ultrassonografia de Ribeirão Preto (EURP).

**Gabriel Melo de Oliveira** – Médico Veterinário pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Doutor em Ciências pelo Laboratório de Biologia Celular do Instituto Oswaldo Cruz. Pós-Doutorado pela Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM). Tecnologista em Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz. Integrante de Comissão de Ensino da Sociedade Brasileira em Ciências de Animais de Laboratório.

**Geraldo Bezerra da Silva Junior** – Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Professor Assistente do Curso de Medicina da Universidade de Fortaleza. Professor Substituto das Disciplinas de Nefrologia e Semiologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da UFC.

**Gerardo Aguiar Neto** – Médico Residente de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE).

**Giancarlo Lucchetti** – Médico Especialista em Clínica Médica e Geriatria pela Irmandade de Misericórdia da Santa Casa de São Paulo. Doutorando em Neurologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenador do Departamento de Pesquisa da Associação Médico-Espírita de São Paulo e Hospital João Evangelista.

**Gianna Mastroianni Kirsztajn** – Nefrologista. Professora Livre-Docente pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Coordenadora do Setor de Glomerulopatias da UNIFESP. Coordenadora da Campanha

Nacional de Prevenção de Doenças Renais e do Departamento de Epidemiologia e Prevenção de Doenças Renais da Sociedade Brasileira de Nefrologia. Bolsista Produtividade em Pesquisa do CNPq.

**Gisele Queiroz de Oliveira** – Médica Especialista em Nefrologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pós-Graduada em Nefrologia pela FMUSP.

**Giselle Andrade dos Santos Silva** – Enfermeira. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão. Coordenadora de Enfermagem do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Presidente Dutra.

**Greicy Mara Mengue Feniman De Stefano** – Farmacêutica. Professora Mestre das Disciplinas de Farmacognosia e Atenção Farmacêutica do Curso de Farmácia da Faculdade Sudoeste Paulista (FSP). Doutoranda pelo Programa de Fisiopatologia da Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade do Estado de São Paulo (FMB/UNESP).

**Hélady Sanders Pinheiro** – Professora Associada de Semiologia e Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora. Coordenadora dos Ambulatórios de Transplante Renal da Universidade Federal de Juiz de Fora.

**Helena Regina Cômodo Segreto** – Livre-Docente e Professora Associada do Departamento de Oncologia Clínica e Experimental da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

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

**Hélio Ribeiro de Siqueira** – Doutor em Pneumologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Professor Visitante da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FMC/UERJ). Médico Responsável pelo Ambulatório de Tuberculose do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE/UERJ).

**Heloisa Reniers Vianna** – Mestrado em Nefrologia pela Universidade Federal de Minas Gerais. Assistente do Serviço de Transplante Renal e Nefrologia do Hospital Universitário São José, Belo Horizonte, MG.

**Henrique Luiz Carrascossi** – Médico Especialista em Nefrologia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia. Médico Assistente Responsável pelo Programa de Diálise Peritoneal da Unidade de Tratamento Dialítico de Araquara, SP.

**Henrique Vieira de Lima** – Médico Especialista em Nefrologia pela Universidade Federal de Uberaba. Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberaba,

**Hugo Abensur** – Professor Livre-Docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

- Isis Akemi Katayama** – Bióloga. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
- Jacqueline Costa Teixeira Caramori** – Professora Adjunta da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade do Estado de São Paulo (FMB/UNESP). Responsável pelo Ambulatório de Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica do Hospital das Clínicas (FMB/UNESP).
- Janaína Garcia Gonçalves** – Médica Nefrologista. Pós-Graduada em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
- Janaina Padula Picotti** – Pós-Graduada em Nefrologia na Clínica de Nefrologia do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.
- Janaina Silva Martins** – Médica Nefrologista. Professora Assistente da Clínica Médica do Departamento de Medicina da Universidade Estadual de Maringá (UEM). Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade do Estado de São Paulo (FMB/UNESP).
- Jenner Cruz** – Livre-Docente de Nefrologia pela Universidade de Mogi das Cruzes (UMC). Professor Titular Aposentado da Disciplina de Nefrologia do Curso de Medicina do Centro de Ciências Biomédicas da UMC. Consultor Científico do Instituto de Nefrologia de Mogi das Cruzes.
- João Egídio Romão Junior** – Professor Livre-Docente em Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe da Equipe de Nefrologia do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.
- João Henrique Castro** – Nefrologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade do Estado de São Paulo (FMB/UNESP). Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da FMB/UNESP.
- Joel Claudio Heimann** – Livre-Docente e Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
- Jorge Reis Almeida** – Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica/Nefrologia da Universidade Federal Fluminense – UFF, Niterói, RJ.
- Jose Augusto Meneses da Silva** – Diretor Institucional da Sociedade Mineira de Nefrologia. Diretor do Núcleo de Nefrologia de Belo Horizonte. Membro do Corpo Editorial do Jornal Brasileiro de Nefrologia. Membro do Corpo Editorial da Revista Científica *Urological Researches*.
- José Luiz Saheb** – Médico Especialista em Nefrologia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia. Responsável Técnico pela Unidade de Tratamento Dialítico de Araquara, SP.
- José Mauro Vieira Junior** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Nefrologista e Intensivista do Hospital Procardíaco, RJ. Docente da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ).
- José Muniz Pazeli Júnior** – Intensivista e Nefrologista. Coordenador do *World Interactive Network Focused on Critical Ultrasound* (WINFOCUS/Brasil). Mestrando do Núcleo de Ensino e Pesquisa em Nefrologia (NIEPEN) da Universidade Federal de Juiz de Fora. Professor de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME). Coordenador da Unidade de Medicina Intensiva da Santa Casa de Barbacena. Sócio-Diretor da Clínica de Nefrologia PRÓ-RENAL de Barbacena.
- Jovelina de Amorim Costa** – Nefrologista. Médica Assistente do Serviço de Transplante do Hospital Universitário Presidente Dutra, São Luís, MA.
- Julio Toporovski** – Professor Titular do Departamento de Pediatria e de Puericultura da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Pediatra Especialista em Nefrologia Pediátrica.
- Krasnalhia Livia Soares de Abreu** – Médica pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Ex-Membro da Liga de Nefrologia e Ex-Monitora da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da UFC. Ex-Bolsista de Iniciação Científica-CNPq.
- Larissa Celiberto Renosto** – Aluna de Graduação em Medicina e do Programa de Iniciação Científica do Laboratório de Óxido Nítrico e Estresse Oxidativo da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).
- Leda A. Daud Lotaif** – Mestre e Doutora em Medicina, Área de Nefrologia, pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Chefe do Serviço de Diálise do Hospital do Coração de São Paulo (Hcor). Assistente da Seção de Hipertensão e Nefrologia do Instituto Pazzanese de Cardiologia de São Paulo.
- Leonardo Azevedo M. Rodrigues** – Nefrologista da Unidade de Transplante Renal do Hospital Adventista Silvestre, RJ, de Renalcor Serviços Médicos do Rio de Janeiro e da Clínica São Vicente da Gávea, RJ.
- Leonardo de Abreu Testagrossa** – Residência Médica em Anatomia Patológica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente do Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.
- Luis Cuadrado Martin** – Professor Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade do Estado de São Paulo (FMB/UNESP).
- Luis Lázaro Ayusso** – Professor Responsável pela Disciplina de Nefrologia do Curso de Medicina das Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA), de Catanduva.



Mestre em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Médico pela Universidade São Francisco (USF) de Bragança Paulista. Especialista em Nefrologia pelo Conselho Federal de Medicina e Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUCCAMP), SP. Membro do Conselho Editorial da Revista e do Núcleo Docente Estruturante do Curso de Medicina das FIPA. Responsável Técnico do Serviço de Hemodiálise do Hospital São Domingos de Catanduva, SP.

**Luiz Cláudio de Pádua Netto** – Médico Especialista em Nefrologia. Professor da Faculdade de Medicina de Araguari, MG.

**Luiz Guilherme F. C. Almeida** – Médico Especialista em Nefrologia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia. Nefrologista da Clínica do Rim de Harmonia e do Ambulatório de Especialidades de Telêmaco Borba, Paraná. Emergencista da Prefeitura Municipal de Telêmaco Borba, Paraná.

**Luiz Paulo José Marques** – Professor Associado de Clínica Médica da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO). Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). *Assistant Étanger de la Faculté de Medicine Necker-Enfants Malades de l'Université René Descartes-Paris V*. Responsável Técnico pelo Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Gaffrée Guinle.

**Lygia Maria Soares Fernandes Vieira** – Professora Adjunta de Clínica Médica da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO). Mestre em Nefrologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

**Manuel Carlos Martins Castro** – Mestre e Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenador da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da FMUSP.

**Marcella Rios de Moura** – Médica Pediátrica. Residente do Setor de Nefrologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Marcelo de Sousa Tavares** – Professor Adjunto da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Doutor em Medicina pela Universidade de Hamburgo, Alemanha.

**Marcia Regina Gianotti Franco** – Mestre em Nefrologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Médica do Serviço de Nefrologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado, RJ.

**Marcos Antonio do Nascimento** – Especialista em Bases Metabólicas e Fisiológicas Aplicadas à Atividade Física e Nutrição do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB/USP). Doutorando em Medicina Translacional da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Marcos Arimura** – Médico do Serviço de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

**Marcus Vinicius de Pádua Netto** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

**Maria Cristina de Andrade** – Professora Adjunta do Departamento de Pediatria e Médica Assistente Doutora do Setor de Nefrologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Mestrado e Doutorado em Pediatria pela UNIFESP/EPM.

**Maria Goretti Polito** – Mestre e Doutora em Nefrologia pela Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Maria Inês Gomes de Oliveira** – Nefrologista. Médica Assistente do Serviço de Transplante do Hospital Universitário Presidente Dutra, São Luís, MA.

**Maria Luiza Daltro Moreira do Val** – Médica Assistente do Setor de Nefrologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM).

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

**Mariane Tamí Amano** – Doutora em Imunologia pelo Departamento de Imunologia da Universidade de São Paulo.

**Marina Burgos da Silva** – Graduação em Ciências Biológicas – Modalidade Médica pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM). Mestranda em Medicina (Nefrologia) pela UNIFESP/EPM.

**Mario Meyer Rodrigues Fernandes** – Professor Assistente da Faculdade de Medicina Souza Marques da Santa Casa do Rio de Janeiro. Professor Assistente de Nefrologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RIO) e do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas. Mestrando em Epidemiologia pela Universidade de Buenos Aires. Médico Clínico da Venerável Ordem Terceira São Francisco da Penitência do Rio de Janeiro.

**Matheus Correa Costa** – Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Mestre em Ciências da Saúde pela Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM).

**Mauricio Younes Ibrahim** – Professor Associado da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Livre-Docente pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO). Doutor em Ciências pela Universidade de Paris VI.



**Melina Chã d'Oliveira** – Médica Residente do Setor de Nefrologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM).

**Michelle Camelo de Albuquerque** – Médica Residente em Nefrologia do Hospital de Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE).

**Miguel Ernandes Neto** – Médico Nefrologista. Médico Assistente do Hospital Beneficência Portuguesa.

**Monica Silveira Pedreira** – Médica Nefrologista do HCor, Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio de São Paulo.

**Natália de Albuquerque Rocha** – Acadêmica de Medicina. Membro da Liga de Nefrologia e Monitora da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC). Bolsista de Iniciação Científica do CNPq.

**Natália Rodrigues Coelho** – Acadêmica do 6º Ano de Medicina da Faculdade de Medicina de Catanduva (FIPA), SP.

**Natalino Salgado Filho** – Doutor em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professor Associado III da Universidade Federal do Maranhão. Chefe do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Presidente Dutra.

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

**Niels Olsen Saraiva Camara** – Médico pela Universidade Federal do Ceará. Residência em Nefrologia. Mestre e Doutor em Ciências da Saúde (Nefrologia). Livre-Docente pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM). Professor Titular do Departamento de Imunologia da Universidade de São Paulo (USP).

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

**Omar da Rosa Santos** – Professor Emérito da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO). Professor Titular de Nefrologia da Pontifícia Universidade Católica, RJ (PUC-RIO) e do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas, RJ (IPGMCC). Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

**Omar Lupi da Rosa Santos** – Livre-Docente e Professor Adjunto da Clínica Dermatológica da Escola de Medicina e Cirurgia (UNI-RIO). Professor Titular de Dermatologia do Instituto de Pós-Graduação em Medicina Carlos Chagas. Chefe do Serviço de Dermatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro. Médico do Setor de

Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRG) e do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

**Pasqual Barretti** – Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade do Estado de São Paulo (FMB/UNESP).

**Paulo Cesar Dalto Filho** – Acadêmico do 6º Ano de Medicina da Faculdade de Medicina de Catanduva (FIPA), SP.

**Paulo Roberto Santos** – Professor Associado da Faculdade de Medicina de Sobral da Universidade Federal do Ceará.

**Pedro Manoel Mendes Moraes Vieira** – Graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Brasília. Mestre e Doutor em Imunologia pela Universidade de São Paulo.

**Pedro Tulio Rocha** – Nefrologista da Unidade de Transplante Renal do Hospital Adventista Silvestre, RJ, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e da Renalcor Serviços Médicos, RJ.

**Priscilla Cardim Fernandes** – Aluna da Escola de Medicina e Cirurgia (UNI-RIO).

**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 Nefrologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

**Rejane de Paula Bernardes** – Diretora da Clínica Nefrokids de Curitiba. Especialização em Nefrologia Pediátrica pelo Hospital Necker des Enfants Malades de Paris.

**Renata Shiota Cunha** – Acadêmica do 6º Ano de Medicina da Faculdade de Medicina de Catanduva (FIPA), SP.

**Roberto Jorge da Silva Franco** – Professor Adjunto de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade do Estado de São Paulo (UNESP).

**Roberto Pecoits Filho** – Professor Titular do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde e Diretor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Residência em Clínica Médica e Nefrologia pelo Hospital Universitário Evangélico do Paraná. Doutor em Nefrologia pela FMUSP. Treinamento Nefrológico pela Universidade de Missouri. Pós-Doutorado no Instituto Karolinska, na Suécia. Membro Efetivo do Corpo Editorial das Revistas: *Nephron Clinical Practice*, *Peritoneal Dialysis International*, *Hemodialysis International* e *Blood Purification*. Editor Associado do Jornal Brasileiro de Nefrologia. Coordenador do Comitê de Jovens Nefrologistas. Membro do Comitê de Publicações da Sociedade Internacional de Nefrologia.

Coordenador do Capítulo Latino-Americano da Sociedade Internacional de Diálise Peritoneal. Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Nefrologia, Biênio 2011/12.

**Roberto Savio Silva** – Médico Especialista em Nefrologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pós-Graduando em Nefrologia pela FMUSP.

**Rodrigo Alves de Oliveira** – Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Professor Assistente da Faculdade de Medicina da UFC.

**Rodrigo Azevedo de Oliveira** – Pós-Graduando em Nefrologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Médico Nefrologista do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, SP.

**Rodrigo Bueno de Oliveira** – Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Pós-Doutorando pela Universidade da Picardie-Jules Verne, Amiens, França. Secretário Geral da Sociedade Brasileira de Nefrologia, Biênio 2011-2012.

**Ronaldo Roberto Bergamo** – Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC. Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM). Ex-Fellow em Nefrologia pela Universidade da Califórnia, Los Angeles (UCLA), 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 (UNI-RIO). Mestre em Nefrologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

**Rosana dos Santos e Silva Martin** – Professora Assistente Doutora da Faculdade de Enfermagem das Faculdades Eduvale, Avaré. Enfermeira do Departamento de Enfermagem da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade do Estado de São Paulo (FMB/UNESP).

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

**Roxana de Fátima Camelo de Albuquerque** – Médica Nefrologista pela Faculdade de Medicina do ABC, SP. Pós-Graduanda da Disciplina de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

**Rui Alberto Gomes** – Professor Assistente de Nefrologia do Curso de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes. Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Especialista em Nefrologia e Terapia Intensiva.

**Sabrina Bonvino Polycarpo** – Médica Residente de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC.

**Sandra Maria Rodrigues Laranja** – Mestre e Doutora em Nefrologia. Médica da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). Diretora do Serviço de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo Francisco Morato de Oliveira.

**Sebastião Rodrigues Ferreira Filho** – Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Universidade de Uberlândia, MG. Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

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

**Sílvia Maria de Oliveira Titan** – Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica Assistente do Serviço de Nefrologia da FMUSP.

**Silvio Tanaka Okubo** – Nefrologista e Médico Assistente do Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE).

**Sonia Maria Holanda Almeida Araujo** – Médica pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Mestrado em Medicina (Clínica Médica). Doutora em Ciências Médicas e Especialista em Diabetes pela UFC. Professora e Pesquisadora do Departamento de Medicina Clínica da UFC. Extensão Universitária através da Liga de Prevenção da Doença Renal Crônica (DRC). Do Ambulatório de Prevenção do Metabolismo Mineral e Ósseo da DRC, no Hospital Universitário da UFC. Diretora Médica e Assistente da Clínica de Hemodiálise, PRONTORIM.

**Suzimar da Silveira Rioja** – Mestre em Nefrologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Médica do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE/UERJ), com atuação na Área de Transplante Renal.

**Tárcio Teodoro Braga** – Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Doutorando em Imunologia pela Universidade de São Paulo (USP).

**Tatiana Ferreira dos Santos** – Médica Pediátrica. Residente do Setor de Nefrologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

**Tayana Bernadini** – Aluna do Curso de Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Nove de Julho, SP.

**Teresa Cristina Alves Ferreira** – Nefrologista. Médica Assistente e Coordenadora do Serviço de Transplante do Hospital Universitário Presidente Dutra, São Luís, MA.

**Thaísa Cruvinel Campos Bonfim** – Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Araguari, MG.

**Thiago dos Santos Rosa** – Mestre em Biotecnologia e Doutorando de Medicina Translacional da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

**Thiago Gomes Romano** – Intensivista do Hospital Sírio Libanês. Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB. Nefrologista do Hospital Alvorada/Rede Santa Maggiori. Especialista em Nefrologia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia.

**Thyago Proença de Moraes** – Médico pela Faculdade de Medicina de Marília. Especialista em Clínica Médica e Nefrologia. Preceptor de Residência de Clínica Médica do Hospital Universitário Cajuru. Professor de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Membro do Comitê de Educação da Sociedade Internacional para a Diálise Peritoneal.

**Vanda Jorgetti** – Livre-Docente em Nefrologia e Médica Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

**Veralice Meireles Sales de Bruin** – Neurologista. Professora Associada da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC). Doutora em Psicologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Orientadora do Curso de Mestrado e Doutorado em

Ciências Médicas da UFC. Participa da Liga de Neurociências e do Ambulatório de Distúrbios do Movimento e de Distúrbios do Sono.

**Vicente de Paulo Teixeira** – Especialista em Nefrologia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia. Mestre e Doutor da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM). Pesquisador da Disciplina de Nefrologia da UNIFESP/EPM.

**Victor Galvão Moura Pereira** – Médico Especialista em Clínica Médica e Nefrologia. Nefrologista formado pela Faculdade de Medicina do ABC.

**Vinicius Andrade Oliveira** – Mestre em Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

**Vitória Moreau Longo** – Mestre em Medicina e Doutoranda da Disciplina de Nefrologia, do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

**Vivian Lumi Onusic** – Médica Residente em Nefrologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

# PREFÁCIO



Atualidades em Nefrologia 12 completa 24 anos de lançamento sem interrupções, nos Congressos Brasileiros de Nefrologia. Neste período, ocorreram inúmeras mudanças e importantes avanços em nossa especialidade. Dos 26 capítulos da primeira edição, estamos sendo contemplados com 93 capítulos e quase 200 colaboradores. Isto é uma demonstração do compromisso e da vitalidade de nossos sócios na busca constante de temas atuais, refletindo o intenso desenvolvimento da Nefrologia em nosso meio.

As pesquisas, tanto clínicas como experimentais, têm como alvo a busca para a melhor compreensão da fisiopatologia, visando às alternativas para a prevenção e tratamento das doenças renais. A procura por melhores alternativas no manuseio dos pacientes permeia o nosso dia a dia, como também a busca por novas informações, sendo que o lançamento em nossos congressos de uma nova edição passou a ser um evento aguardado com grande expectativa.

Atualidades em Nefrologia ultrapassou as fronteiras da nossa especialidade, sendo utilizado como referência para todos aqueles que necessitam de informações recentes para o adequado e integral manuseio de seu paciente, e acompanhar o constante avanço na área da saúde.

Ao longo destes anos, houve o empenho de inúmeros colaboradores, mas não posso deixar de citar a maestria do Prof. Jenner Cruz na condução destas 12 edições. Sem o seu trabalho e incansável esforço não teríamos atingido esta marca. Nosso muito obrigado pela imensa dedicação, em seu nome agradecemos a todos que contribuíram para o sucesso destas publicações.

Como atual presidente da SBN, sinto-me honrado de prefaciar esta edição. Acompanhei de perto esta evolução durante todos estes 24 anos e, com certeza, nossos sócios estarão sempre ávidos para novos conhecimentos e constantes atualizações.

Uma ótima leitura e contamos com você nas próximas edições.

**Daniel Rinaldi dos Santos**

Presidente da Sociedade Brasileira de Nefrologia

# APRESENTAÇÃO



Esta é a última Apresentação que estou escrevendo para esta série de livros Atualidades em Nefrologia.

Tomei esta decisão porque a coordenação é desgastante e prolongada, comprometendo bastante minha qualidade de vida.

Desta vez reunimos 93 capítulos, com 176 colaboradores, um novo recorde. Infelizmente, apesar de explicarmos que queremos trabalhos escritos didaticamente, de fácil leitura e com as referências obedecendo às regras do livro, bem semelhantes às adotadas pelo *Kidney Internacional*, mais da metade dos capítulos não seguiu as regras, e muitos trabalhos foram escritos de forma complexa, de difícil compreensão.

As tarefas aumentam, após entregarmos os capítulos para a Sarvier, ela geralmente têm outros livros sendo editados. Sua principal revisora, desde o primeiro livro da série, D. Maria Ofélia da Costa, bastante acostumada com temas médicos, consegue descobrir erros que eu não percebi. Os capítulos vão sendo corrigidos, indo e voltando de minha casa e após sendo impressos, graças a D. Maria Regina Junqueira Balieiro, que também participou desde o número 1. A partir daí os capítulos circulam pelos três endereços, não respeitando horas de sono, sábados, domingos e feriados.

Concomitantemente vou escrevendo a parte inicial do livro, os títulos dos colaboradores e o Índice Remissivo. Este, difícilíssimo, pois só no fim é que teremos capítulos impressos provisoriamente, com suas páginas definitivas.

Não aceito colaboração, na maior parte dessas tarefas, porque senão não conseguiríamos ter o livro pronto para o Congresso Brasileiro, de dois em dois anos. Porém não posso deixar de agradecer à minha principal colaboradora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Gianna Mastroianni Kirsztajn, não só na obtenção de temas, resolver dúvidas, como para conseguir nosso patrocinador.

Ultimamente, até o volume 11, recebíamos patrocínio da Empresa de Biotecnologia Genzyme do Brasil. Esse laboratório foi absorvido pelo Laboratório Genzyme A Sanofi Company, quer no exterior, quer também no Brasil.

A minha saída da coordenação desta série não significa que vou abandonar as outras tarefas ligadas à Nefrologia e à Medicina, como médico clínico e escritor: significa apenas que vou poder ter mais horas de lazer, ler um jornal inteiro, assistir ao cinema ou televisão e apreciar meus livros de mistério e de aventuras, que estão ficando empilhados e fechados em minha biblioteca.

A coordenação do livro possibilitou que eu ficasse perfeitamente a par de todo progresso contínuo da Medicina e da Nefrologia, o que é muito gratificante.

Muito obrigado aos membros do Departamento de Nefrologia Clínica que em 1987 ajudaram a concretizar o primeiro livro, Drs. Elias David Neto, Roberto Luiz de Magalhães, Maria Almerinda V. F. Ribeiro Alves, Roberto Gomes Serpa, Natalino Salgado Filho e José Nery Praxedes.

Muito obrigado aos primeiros diretores da Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, Cid Balieiro e Fernando Silva Xavier (*in memoriam*), que acreditaram em nossa ideia de criar esta série.

Muito obrigado à atual diretoria da Sarvier e todos seus servidores pela contínua dedicação e muito esforço.

Muito obrigado à minha esposa pela paciência e sabedoria, revendo tudo que escrevo, dando sugestões e me animando a prosseguir

Muito obrigado a todos colaboradores, responsáveis diretos pela minha contínua atualização médica.

**Jenner Cruz**



# CONTEÚDO



## SEÇÃO 1

### HISTÓRIA DA NEFROLOGIA

1. PRIMÓRDIOS DA NEFROLOGIA,  
REMINISCÊNCIAS ..... 3  
Jenner Cruz  
Helga Maria Mazzarolo Cruz  
Rui Alberto Gomes

## SEÇÃO 2

### GENERALIDADE

2. INFLUÊNCIA DA ESPIRITUALIDADE  
NO PACIENTE NEFROLÓGICO.  
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS E  
PRÁTICA CLÍNICA ..... 15  
Giancarlo Lucchetti  
Luiz Guilherme F. C. Almeida  
Alessandra L. G. Lucchetti
3. QUALIDADE DE VIDA E DOENÇA  
RENAL CRÔNICA ..... 22  
Denise Pará Diniz  
Nestor Schor
4. PREVENÇÃO DAS DOENÇAS RENAIIS:  
DO PRÉ-NATAL À TERCEIRA IDADE .. 26  
Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Jorge Reis Almeida  
Edison Souza
5. NEFRITE LÚPICA: REPERCUSSÕES  
PSICOLÓGICAS ..... 33  
Bruna Paes de Barros  
Gianna Mastroianni Kirsztajn

6. DOENÇA RENAL CRÔNICA E  
DEPRESSÃO ..... 40  
Sabrina Bonvino Polycarpo  
Carla Luanda Pereira dos Santos  
Ronaldo Roberto Bergamo

7. ATENDIMENTO INTERDISCIPLINAR  
AOS PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS  
NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
PRESIDENTE DUTRA:  
A CONSTRUÇÃO DE UMA  
EXPERIÊNCIA ..... 48  
Eudes Oliveira de Alencar  
Natalino Salgado Filho  
Giselle Andrade dos Santos Silva

8. SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA  
E FUNÇÃO RENAL: FATOS E  
FALÁCIAS ..... 53  
Bruno Gualano

9. INFLUÊNCIA DO NÍVEL  
SOCIOECONÔMICO SOBRE OS  
FATORES DE RISCO  
CARDIOVASCULAR ..... 58  
Rosana dos Santos e Silva Martin  
Luis Cuadrado Martin  
Antônio Sérgio Martins

## SEÇÃO 3

### PERSPECTIVAS EM NEFROLOGIA

10. APLICAÇÃO CLÍNICA DA  
BIOIMPEDÂNCIA EM DIÁLISE:  
UMA ANÁLISE CRÍTICA ..... 69  
Aline de Araujo Antunes  
Jacqueline Costa Teixeira Caramori  
Luis Cuadrado Martin

11. ADIPOCINAS NAS DOENÇAS RENAIAS AGUDAS E CRÔNICAS.....	77
Pedro Manoel Mendes Moraes Vieira	
Ângela Castoldi	
Niels Olsen Saraiva Camara	

12. DIABETES AUTOIMUNE TIPO 1 E CÉLULAS-TRONCO.....	91
Ênio José Bassi	
Danilo Candido de Almeida	
Marina Burgos da Silva	

13. EXAME CONCEITUAL DO PAPEL DAS CÉLULAS EPITELIAIS DO REVESTIMENTO PARIETAL GLOMERULAR (PEC) NAS GLOMERULONEFRITES.....	102
Omar da Rosa Santos	
André Gouvêa	
Alberto Marcelo Leite	

#### SEÇÃO 4

##### FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA RENAL

14. SAL E HIPERTROFIA CARDÍACA.....	121
Edson Nogueira Alves Rodrigues Junior	
Isis Akemi Katayama	
Joel Claudio Heimann	

15. MAGNÉSIO: O ÍON ESQUECIDO.....	126
Victor Galvão Moura Pereira	
Ronaldo Roberto Bergamo	
Daniel Rinaldi dos Santos	

16. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DAS INTERAÇÕES (CROSS-TALK) ENTRE PULMÃO E RIM.....	136
Krasnalhia Lúvia Soares de Abreu	
Geraldo Bezerra da Silva Junior	
Elizabeth De Francesco Daher	

17. ASPECTOS CLÍNICOS DA HIPOMAGNESEMIA E DA HIPERMAGNESEMIA.....	145
Claudia Maria de Barros Helou	
Janaina Garcia Gonçalves	

18. ÁCIDOS GRAXOS E AFECÇÕES RENAIAS.....	153
Vinicius Andrade Oliveira	
Mariane Tami Amano	
Niels Olsen Saraiva Camara	

#### SEÇÃO 5

##### NEFROLOGIA INTERVENCIONISTA

19. INDICAÇÕES DE BIÓPSIA RENAL.....	159
Maria Goretti Polito	
Gianna Mastroianni Kirsztajn	

20. PUNÇÃO VASCULAR GUIADA POR ULTRASSONOGRAFIA.....	168
Pedro Tulio Rocha	
Leonardo Azevedo M. Rodrigues	

21. USO DA ULTRASSONOGRAFIA PELO NEFROLOGISTA.....	173
José Muniz Pazeli Júnior	
Anderson Tavares Rodrigues	
Andréa Silva Matos	

22. AVANÇOS DA ULTRASSONOGRAFIA PARA O NEFROLOGISTA.....	188
Frederico Araujo Lima Verde	
Emir Mendonça Lima Verde	
Francisco Agenor Araujo Lima Verde	

#### SEÇÃO 6

##### DOENÇAS INFECCIOSAS E O RIM

23. TUBERCULOSE ENTRE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO DIALÍTICO.....	197
Luiz Paulo José Marques	
Rosa Maria Portella Moreira	
Eugênio Pacelle Queiroz Madeira	

24. TUBERCULOSE EM TRANSPLANTE RENAL: PROBLEMAS E DESAFIOS.....	204
Suzimar da Silveira Rioja	
Domenico Capone	
Hélio Ribeiro de Siqueira	

25. ALTERAÇÕES RENAIAS NA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA.....	213
Rodrigo Alves de Oliveira	
Geraldo Bezerra da Silva Junior	
Elizabeth De Francesco Daher	

26. A DOENÇA DE CHAGAS E O RIM.....	220
Gabriel Melo de Oliveira	
Nestor Schor	

27. DOENÇA RENAL CRÔNICA AGUDIZADA EM PACIENTE COM DENGUE CLÁSSICA.....	228
Michelle Camelo de Albuquerque	
Silvio Tanaka Okubo	
Daniel Rinaldi dos Santos	



28. HIDRATAÇÃO NO PACIENTE SÉPTICO .....	233	38. NEFROPATIA POR MEIOS DE CONTRASTES RADIOLÓGICOS IODADOS OU FIBROSE NEFROGÊNICA SISTÊMICA. QUAL A ESCOLHA?.....	305
Flávio Henrique Soares Barros		Sandra Maria Rodrigues Laranja	
Gerardo Aguiar Neto		Nestor Schor	
Maria Batista Pereira			
29. MEDIADORES INFLAMATÓRIOS NA PATOGÊNESE DA LEISHMANIOSE VISCERAL .....	237	39. SÍNDROME CARDIORRENAL.....	313
Emir Mendonça Lima Verde		Thiago dos Santos Rosa	
Francisco Agenor Araujo Lima Verde		Anderson Sola de Haro	
Frederico Araujo Lima Verde		Elisa Mieko Suemitsu Higa	

## SEÇÃO 7

### NEFROLOGIA CLÍNICA

30. CONSEQUÊNCIAS DA INTERAÇÃO GRAVIDEZ-GLOMERULOPATIAS.....	247	40. DOENÇAS RENAIIS CONGÊNITAS: UMA ABORDAGEM CLÍNICA E GENÉTICA .....	319
Luiz Paulo José Marques		Carlos Roberto da Rocha Zago	
Regina Rocco		Larissa Celiberto Renosto	
Lygia Maria Soares Fernandes Vieira		Elisa Mieko Suemitsu Higa	
31. MIELOMA MÚLTIPLO E O RIM.....	256	41. SÍNDROME CARDIORRENAL.....	328
Francisco José Werneck de Carvalho		Leda A. Daud Lotaf	
Márcia Regina Gianotti Franco		Monica Silveira Pedreira	
32. CÂIMBRAS E HIPOCALEMIA .....	262	42. ATUALIZAÇÕES EM NEFROPATIA DIABÉTICA.....	340
Jenner Cruz		Sílvia Maria de Oliveira Titan	
Silvana Kesrouani		Aline Lazara Resende	
Fátima Costa Matias Pelarigo		43. VARIANTES HISTOLÓGICAS DA GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL.....	347
33. ASPECTOS GENÉTICOS NA ABORDAGEM DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME NEFRÓTICA IDIOPÁTICA.....	268	Aline Lazara Resende	
Emília Maria Dantas Soeiro		Leonardo de Abreu Testagrossa	
Benedito Jorge Pereira		Sílvia Maria de Oliveira Titan	
Tayana Bernadini			

## SEÇÃO 8

### DOENÇA RENAL CRÔNICA

34. O RIM NA DOENÇA FALCIFORME: NOVAS PERSPECTIVAS .....	274	44. DOENÇA RENAL CRÔNICA E GRAVIDEZ: COMO CONDUZIR ESSAS PACIENTES?.....	357
Geraldo Bezerra da Silva Junior		Deborah de Alencar Oliveira Borborema	
Alexandre Braga Libório		Marcos Arimura	
Elizabeth De Francesco Daher		Fabio Simões Lopes	
35. GLOMERULOPATIAS EM IDOSOS .....	287	45. UREMIA E COAGULAÇÃO .....	361
Gianna Mastroianni Kirsztajn		Thiago Gomes Romano	
36. NEFROPATIA RADIOINDUZIDA.....	291	José Mauro Vieira Junior	
Vitória Moreau Longo		46. NEFROPATIAS OBSTRUTIVAS .....	367
Helena Regina Cômodo Segreto		Andrei Silva	
Nestor Schor		Vicente de Paulo Teixeira	
37. GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL RECORRENTE .....	297	Nestor Schor	
Janaina Padula Picotti			
João Egdio Romão Junior			

47. MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA AVANÇADA .....	372
Omar Lupi da Rosa Santos Priscila Cardim Fernandes Omar da Rosa Santos	

48. ACIDOSE METABÓLICA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	379
Miguel Ernandes Neto Hugo Abensur	

49. NOVOS MECANISMOS ENVOLVIDOS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	383
Tárcio Teodoro Braga Cristhiane Faveiro Aguiar Matheus Correa Costa	

50. EXERCÍCIO E DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	392
Marcos Antonio do Nascimento Bruna dos Santos Lourenço Elisa Mieko Suemitsu Higa	

51. RELAÇÕES ENTRE OBESIDADE E OSTEODISTROFIA RENAL: REGULAÇÃO DO METABOLISMO ÓSSEO PELA LEPTINA .....	398
Janaina Silva Martins João Henrique Castro Jacqueline Costa Teixeira Caramori	

52. PAPEL DO <i>KLOTHO</i> NO ENVELHECIMENTO, NO METABOLISMO DO FÓSFORO E NA DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	405
Roxana de Fátima Camelo de Albuquerque Michelle Camelo de Albuquerque Daniel Rinaldi dos Santos	

### SEÇÃO 9

#### LESÃO RENAL AGUDA

53. NEFROTOXICIDADE RELACIONADA À VANCOMICINA E SEU USO EM PACIENTES COM FUNÇÃO RENAL ALTERADA.....	413
Benedito Jorge Pereira Emília Maria Dantas Soeiro	

54. LESÃO RENAL AGUDA E DOENÇA RENAL CRÔNICA AGUDIZADA: EPIDEMIOLOGIA, EVOLUÇÃO E PREVENÇÃO .....	420
Sandra Maria Rodrigues Laranja Carla Vilela Dande	

55. ESTUDO DA FIBROSE RETROPERITONEAL COM LESÃO RENAL AGUDA (LRA).....	426
Omar da Rosa Santos Mario Meyer Rodrigues Fernandes André Gouvêa	

56. LESÃO RENAL AGUDA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA .....	439
Nilzete Liberato Bresolin Aline Patrícia Alves Pereira	

### SEÇÃO 10

#### LITÍASE RENAL

57. ATUALIZAÇÃO EM UROLITÍASE: NOVOS CONCEITOS .....	453
Jose Augusto Meneses da Silva	

58. TERAPIA MÉDICA LIPOLÍTICA E <i>PHYLLANTHUS NIRURI</i> EM PACIENTES PORTADORES DE UROLITÍASE.....	461
Luis Lázaro Ayusso Ana Paula Hernandez Antunes Renata Shiota Cunha	

### SEÇÃO 11

#### MÉTODOS DIALÍTICOS

59. <i>PD-FIRST</i> – VANTAGENS DA DIÁLISE PERITONEAL COMO PRIMEIRA ESCOLHA DE TRATAMENTO.....	469
Henrique Luiz Carrascossi José Luiz Saheb	

60. MEDIDAS RELACIONADAS AO BEM-ESTAR DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA MANTIDOS EM HEMODIÁLISE.....	472
Paulo Roberto Santos	

61. ADEQUAÇÃO EM DIÁLISE PERITONEAL AUTOMÁTICA.....	479
Rodrigo Bueno de Oliveira Hugo Abensur	

62. O QUE O NEFROLOGISTA PRECISA SABER SOBRE ASPECTOS PRÁTICOS DO TRATAMENTO DE ÁGUA PARA HEMODIÁLISE .....	483
Rodrigo Bueno de Oliveira	

63. TRANSPORTE DE SOLUTOS EM DIÁLISE EXTRACORPORAL: DIFUSÃO <i>VERSUS</i> CONVECÇÃO .....	490
Manuel Carlos Martins Castro	
64. REQUISITOS TÉCNICOS PARA IMPLANTAÇÃO DE UM PROGRAMA AMBULATORIAL DE HEMOFILTRAÇÃO E HEMODIAFILTRAÇÃO.....	495
Manuel Carlos Martins Castro	
65. OBESIDADE: BOM OU MAU PROGNÓSTICO NO PACIENTE EM DIÁLISE? .....	500
Rosilene Motta Elias Cinthia Esbrile Moraes	
66. EXPERIÊNCIA MUNDIAL COM A HEMODIÁLISE LONGA NOTURNA ....	505
Rosilene Motta Elias Gisele Queiroz de Oliveira	
67. APNEIA DO SONO EM PACIENTES EM DIÁLISE: RELAÇÃO COM SOBRECARGA DE VOLUME.....	510
Rosilene Motta Elias Roberto Savio Silva	
68. SEMIOLOGIA DO ACESSO VASCULAR PERMANENTE PARA HEMODIÁLISE..	516
Carla Motta Cardoso Mauricio Younes Ibrahim	
69. ESTRATÉGIAS PARA A REDUÇÃO DA CARGA DE GLICOSE EM DIÁLISE PERITONEAL .....	532
Thyago Proença de Moraes Dirceu Reis da Silva Roberto Pecoits Filho	
70. REVERSÃO DA HIPERTROFIA VENTRICULAR EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE .....	537
Ana Claudia Kochi Luis Cuadrado Martin Roberto Jorge da Silva Franco	
71. ALTERAÇÕES DO SONO E SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES EM DIÁLISE CRÔNICA .....	546
Sonia Maria Holanda Almeida Araujo Veralice Meireles Sales de Bruin Elizabeth De Francesco Daher	

72. DISTÚRBIOS DO METABOLISMO MINERAL E ÓSSEO EM PACIENTES TRATADOS COM DIÁLISE PERITONEAL .....	557
Rodrigo Azevedo de Oliveira Vanda Jorgetti	

## SEÇÃO 12

### TRANSPLANTE RENAL

73. TRANSPLANTE COMBINADO FÍGADO-RIM .....	563
Cláudia Fagundes Pedro Tulio Rocha Eduardo de Souza Martins Fernandes	
74. ADERÊNCIA EM TRANSPLANTE RENAL.....	568
Hélady Sanders Pinheiro Elisa de Oliveira Marsicano Daniela C. Sampaio de Brito	
75. METABOLISMO ÓSSEO E MINERAL PÓS-TRANSPLANTE RENAL .....	576
Jovelina de Amorim Costa Maria Inês Gomes de Oliveira Teresa Cristina Alves Ferreira	
76. EIXO Th17 E MONITORIZAÇÃO IMUNOLÓGICA NO TRANSPLANTE RENAL.....	582
Erika Lamkowski Naka Fernanda Pita Mendes da Costa Niels Olsen Saraiva Camara	
77. AVALIAÇÃO CRÍTICA DO DOADOR VIVO PARA TRANSPLANTE RENAL.....	590
Heloisa Reniers Vianna Euler Pace Lasmar	

## SEÇÃO 13

### NEFROLOGIA PEDIÁTRICA

78. PREVENÇÃO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA DA VIDA INTRAUTERINA À ADOLESCÊNCIA.....	597
Rejane de Paula Bernardes	
79. LESÃO RENAL AGUDA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA: DIAGNÓSTICO, CLASSIFICAÇÃO RIFLEp E NOVAS PERSPECTIVAS .....	602
Natália de Albuquerque Rocha Alexandre Braga Libório Elizabeth De Francesco Daher	

80. O SISTEMA CARDIOVASCULAR NA  
DOENÇA RENAL CRÔNICA EM  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES ..... 606

Marcelo de Sousa Tavares

81. INSUFICIÊNCIA RENAL NA INFÂNCIA:  
PODEMOS MELHORAR O  
PROGNÓSTICO? ..... 611

Tatiana Ferreira dos Santos

Marcella Rios de Moura

Maria Cristina de Andrade

82. DIÁLISE E LESÃO RENAL AGUDA  
NA INFÂNCIA: ESCOLHA DA  
MODALIDADE TERAPÊUTICA ..... 619

Fernando Kazuaki Hamamoto

Ana Paula Brecheret

Maria Cristina de Andrade

83. DOENÇA CARDIOVASCULAR EM  
CRIANÇAS COM DOENÇA RENAL  
CRÔNICA. UM NOVO DESAFIO ..... 625

Maria Cristina de Andrade

Ana Lucia Santos Abreu

Maria Luiza Dautro Moreira do Val

84. CRESCIMENTO EM CRIANÇAS COM  
DOENÇA RENAL CRÔNICA E APÓS  
TRANSPLANTE RENAL ..... 632

Melina Chã d'Oliveira

Ana Lucia Santos Abreu

Maria Cristina de Andrade

85. LESÃO RENAL AGUDA NO PERÍODO  
NEONATAL: COMO DIAGNOSTICAR  
E COMO TRATAR ..... 638

Nilzete Liberato Bresolin

Julio Toporovski

## SEÇÃO 14

### HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

86. HIPERTENSÃO ARTERIAL  
NO IDOSO ..... 651

Sebastião Rodrigues Ferreira Filho

87. HIPERTENSÃO ARTERIAL E APNEIA  
DO SONO ..... 663

Luis Lázaro Ayusso

Paulo Cesar Dalto Filho

Natália Rodrigues Coelho

## SEÇÃO 15

### TRATAMENTO

88. NOVAS PERSPECTIVAS NO  
TRATAMENTO DA INFECÇÃO  
NÃO COMPLICADA RECORRENTE  
DO TRATO URINÁRIO EM  
MULHERES ..... 673

José Luiz Saheb

Henrique Luiz Carrasconi

89. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA  
SÍNDROME HEPATORRENAL ..... 680

Vivian Lumi Onusic

Rodrigo Bueno de Oliveira

90. TRATAMENTO DA  
GLOMERULOSCLEROSE  
SEGMENTAR E FOCAL (GESF)  
PRIMÁRIA EM ADULTOS ..... 687

Marcus Vinicius de Pádua Netto

Thaísa Cruvinel Campos Bonfim

Luiz Cláudio de Pádua Netto

91. MICOFENOLATO MOFETIL NO  
TRATAMENTO DA NEFRITE LÚPICA  
PROLIFERATIVA RESISTENTE À  
CICLOFOSFAMIDA ..... 695

Marcus Vinicius de Pádua Netto

Thaísa Cruvinel Campos Bonfim

Henrique Vieira de Lima

92. POTENCIAL DO USO DA  
ESPIRONOLACTONA EM  
HEMODIÁLISE ..... 703

Greicy Mara Mengue Feniman De Stefano

Luis Cuadrado Martin

Pasqual Barretti

93. RESISTÊNCIA AO GANCICLOVIR  
NA INFECÇÃO PELO  
CITOMEGALOVÍRUS: EMERGÊNCIA  
DE NOVAS CEPAS MUTANTES ..... 711

Eliana Nogueira

Fábia A. Salvador

Álvaro Pacheco Silva Filho

ÍNDICE REMISSIVO ..... 719

1  
PRIMÓRDIO NEFROLOGIA.  
REMINISCÊNCIAS

**História da Nefrologia**



# 1

## PRIMÓRDIOS DA NEFROLOGIA, REMINISCÊNCIAS

Jenner Cruz  
Helga Maria Mazzarolo Cruz  
Rui Alberto Gomes



### PRIMÓRDIOS

Quando a minha futura esposa Helga Maria Mazzarolo Cruz e eu entramos na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), em 1948, o ensino da Clínica Médica no atual Instituto Central (Dr. Adhemar Pereira de Barros<sup>1,2</sup>) do Hospital das Clínicas da FMUSP era feito por 4 disciplinas: a Propedêutica Clínica, localizada no terceiro andar, à direita de quem entrava nesse hospital e a 1ª, 2ª e 3ª Clínica Médica, respectivamente no 8º, 6º, e 7º andares, à esquerda de quem entrava.

A construção do Hospital das Clínicas da FMUSP durou cerca de 6 anos, de 10 de outubro de 1938 a 19 de abril de 1944, quando foi inaugurado<sup>1,2</sup>.

Sua construção foi realizada em um terreno próximo aos atuais bairros dos Jardins, numa grande área chamada Chácara Pinheiros, próxima do prédio da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que fora inaugurado em 15 de março de 1931<sup>2</sup>. Na sua frente foi construída uma rua, entre o Hospital e a Faculdade, inicialmente particular, que iria receber o nome do Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, depois do óbito de seu sempre lembrado Superintendente, de 1944 a 1958. Ele nasceu em Capivari, em 16 de fevereiro de 1902 e faleceu no dia 4 de setembro de 1958. O Dr. Enéas não foi o primeiro Superintendente como muitos pensam. O primeiro foi o Dr. Odair Pacheco Pedrosa, de outubro de 1943 a março de 1944, portanto antes da inauguração do hospital. Nessa curta permanência o Dr. Odair fazia parte da Comissão de Organização e Instalação do Hospital das Clínicas, tendo sido responsável pela implantação, pela primeira vez no Brasil, do serviço de arquivo médico<sup>3</sup>.

O Dr. Enéas foi nomeado por ser parente do Sr. Fernando de Souza Costa<sup>3</sup>, agrônomo e Interventor Federal do Estado de São Paulo, de 1941 a 1945, mas foi a meu ver uma peça muito importante na história do Hospital, porque o Hospital das Clínicas não ganhou fama apenas pela tríade Ensino, Pesquisa e Assistência, mas sim pela sua organização. Em 13 de março de 1951, o *Council on Medical Education and Hospitals*, da *American Medical Association*, classificou a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e seu Hospital como padrão A, considerando que seus alunos poderiam exercer a Medicina nos Estados Unidos<sup>2</sup>.

Naquele tempo os alunos entravam pelo 4º andar, sendo a entrada principal, do 5º andar, reservada aos professores, assistentes e autoridades. Encontrávamos diariamente o Superintendente, em qualquer hora do dia, em vários andares do hospital, sempre severo, ativo e atento aos menores detalhes.

Vou relatar um fato pitoresco que ilustra sua atuação: Eu, residente de Clínica Médica, estava na ala norte da Enfermaria do Pronto-Socorro quando senti baterem nas minhas costas; me virei e dei de cara com o Dr. Adhemar Pereira de Barros, médico, formado pela Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro em 1923, que na ocasião era Governador do Estado de São Paulo. Ele estava só, procurando uma ex-cozinheira que deveria estar internada. Reconheci imediatamente o Governador e consegui descobrir que a referida senhora estava internada na ala sul. Fomos para seu leito, mas no meio do caminho seríamos interrompidos por uma tropa de professores liderados pelo Dr. Enéas e D. Clarice Della Torre Ferrarini, Diretora da Subdivisão de Enfermagem, que assumiram



o meu posto. Logicamente não os acompanhei até a beira do leito porque ela não era minha paciente.

Naquele tempo, os professores vinham todos dias ao Hospital, onde permaneciam muitas horas, além das obrigatórias. Naquele tempo, apenas depois da conclusão da graduação em Medicina é que fazíamos residência. Graduei-me em 1953, fiz Internato em 1954, estagiando em todos serviços: Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Pediatria, Pronto-Socorro, Ortopedia e Ginecologia e Obstetrícia, e fiz Residência de Clínica Médica em 1955, no Serviço do Prof. Dr. Antonio Barros de Ulhôa Cintra.

Minha passagem pela Clínica Cirúrgica foi inesquecível, fiquei três meses na 1ª Clínica Cirúrgica, Serviço do Prof. Dr. Alípio Correa Netto (16ª Cadeira), onde tive a honra e o prazer de trabalhar sob as ordens do Dr. Euryclides de Jesus Zerbini. O Dr. Zerbini chegava à Enfermaria às 7 horas da manhã, operava três vezes por semana e passava visita nos pacientes internados nas outras vezes. Ele tinha um irmão, General de Exército, e costumava dizer que no exército os soldados têm que chegar às 7 horas, bater continência para o Coronel e pronto, não tinham mais nada a fazer no decorrer do dia. Com ele era diferente, nosso trabalho era contínuo, às vezes até à noite. Os internos e os residentes moravam no Hospital, não podiam se casar, nem ser casados previamente e trabalhavam muito mais de 60 horas por semana. Os pacientes novos eram admitidos à tarde e no dia seguinte sua anamnese completa deveria estar pronta, exames pedidos e biópsia de gânglio feita, quando necessário. Durante a visita, quando um paciente tinha algum defeito em uma válvula do coração, após ouvir a minha descrição da ausculta cardíaca pedia para o Dr. Mario Fanganiello, seu homem de confiança e antigo colega de turma, confirmar o exame e finalmente, pegava seu estetoscópio e ouvia também. Tínhamos também de conseguir que o Dr. Fúlvio Pileggi, na ocasião residente de Cardiologia, Serviço do Prof. Dr. Luiz Venere Décourt, fizesse e escrevesse no prontuário sua ausculta.

As cirurgias começavam às 7 horas. Por incrível que pareça, eu, mero interno, era o auxiliar do Prof. Zerbini em suas cirurgias, que muitas vezes duravam muitas horas: uma de cardiopatia congênita terminou às 18 horas. Na ocasião, o residente era o Dr. Albrecht Henel, halterofilista e não interessado em se tornar cirurgião cardíaco. Como o Dr. Zerbini não utilizava afastadores, cabia a ele manter o campo livre com sua força e paciência. Nas cirurgias mais complexas era comum o Dr. Zerbini perguntar: E agora Jenner, o que faço? Isto ou aquilo? Eu em geral ficava sem jeito de responder, mas se eu falasse aquilo era o que ele fazia. Provavelmente também estava em dúvida qual técnica seria melhor das várias que sabia. Nos casos mais sérios, muitas vezes era comum vermos o Dr. Zerbini voltar à noite para verificar pessoalmente se o paciente, em geral desconhecido, estava bem. No fim desse estágio pensei seriamente em me tornar cirurgião cardíaco.

No 3º ano médico, em 15 de janeiro de 1950, como vários colegas estavam acostumados a fazer, minha futu-

ra esposa e eu nos oferecemos para estagiar na 1ª Clínica Médica. Entramos como estudantes-estagiários, passando para estudantes-internos de 15 de janeiro de 1951 a 31 de dezembro de 1953, quando nos graduamos em Medicina.

Na 1ª Clínica Médica fazíamos parte do grupo do Dr. Octávio Gaspar Tisi.

Com a saída do Dr. Tisi, ao redor de 1951, passamos, ainda como estudantes, para o Grupo de Hipertensão e Nefropatias Médicas, recém-criado, sob a orientação dos Drs. Emílio Mattar e Sylvio Soares de Almeida, no começo de 1952. Por esse motivo passamos a nos interessar pela Nefrologia. Recebemos duas propostas, essa que aceitamos e outra do Dr. Reynaldo Marcondes, que era cardiologista: quase passamos a ser cardiologistas e também quase viramos endocrinologistas, por influência de nosso chefe maior, que muito estimávamos e admirávamos, Prof. Dr. Antonio Barros de Ulhôa Cintra.

Nessa época, grandes alterações foram feitas na direção e na estrutura das clínicas médicas.

Historiando: o Prof. Domingos Rubião Alves Meira tornara-se Professor Catedrático da 1ª Clínica Médica (13ª Cadeira) em 10 de fevereiro de 1916. Em fevereiro de 1925 ele permutou a sua cadeira com o Prof. Dr. Antonio de Almeida Prado, Catedrático da 3ª Clínica Médica (15ª Cadeira). Com o falecimento do Prof. Rubião Alves Meira em 1946, o Prof. Dr. Antonio de Almeida Prado obteve aprovação da Congregação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para voltar a dirigir a 3ª Clínica Médica, da qual se aposentou em 1951, sendo que a 3ª Clínica Médica passou a ser regida interinamente pelo Prof. Dr. Otávio Augusto Rodovalho, primeiro assistente, até sua aposentadoria em 1955, quando essa cadeira foi extinta<sup>2</sup>.

Em 17 de janeiro de 1917, o Prof. Dr. Ovídio Pires de Campos foi nomeado Professor Catedrático da 2ª Clínica Médica (14ª Cadeira). Com o falecimento do Prof. Pires de Campos em 1948, o Prof. Dr. Arnaldo Valente, seu assistente, ficou como professor interino até 1950, quando ela foi colocada em concurso<sup>2</sup>.

Em 1949 foi aberto o concurso para Professor Catedrático da 1ª Clínica Médica. Concorreram os Livres-Docentes Prof. Dr. José Ramos de Oliveira, Prof. Dr. José Ignácio de Loyola Alves Corrêa e Prof. Dr. Antonio Barros de Ulhôa Cintra, sendo que o Prof. Ulhôa Cintra foi classificado unanimemente em primeiro lugar<sup>2</sup>. Após sua nomeação e sua posse, como Professor Catedrático, ele incorporou o Serviço de Moléstias de Nutrição e Dietética, da qual era Chefe e que pertencia à Cadeira de Terapêutica Clínica.

Em 1950, a 2ª Clínica Médica foi posta em concurso. Inscreveram-se os Livres-Docentes Prof. Dr. José Ramos de Oliveira, Prof. Dr. Reinaldo Chiaverini e Prof. Dr. Luiz Venere Décourt. Com exceção do Prof. Dr. Antonio de Almeida Prado, da banca do concurso, que indicou o Prof. Dr. José Ramos de Oliveira, os outros quatro classificaram o Prof. Dr. Luiz Venere Décourt em primeiro lugar<sup>2</sup>.

Em 1952 essas clínicas eram compostas dos seguintes assistentes:

- 13ª Cadeira – 1ª Clínica Médica, Propedêutica, Laboratório, Clínica e Patologia.  
Prof. Dr. Antonio Barros de Ulhôa Cintra  
Dr. Emílio Mattar  
Dr. Otávio Armínio Germek  
Dr. Jairo Cavalheiro Dias  
Dr. Sylvio Soares de Almeida
- 14ª Cadeira – 2ª Clínica Médica, Medicina Geral e Patologia Médica  
Prof. Dr. Luiz Venere Décourt  
Dr. Bernardino Tranchesi  
Dr. Enio Cosmo Damião Barbato  
Dr. Mateus Marcondes Romeiro Neto
- 15ª Cadeira – 3ª Clínica Médica, Medicina Geral e Patologia Médica.  
Prof. Dr. Otávio Augusto Rodovalho (interino)  
Dr. José Afonso Mesquita Sampaio  
Dr. Samuel Leite Ribeiro  
Dr. Ariovaldo Caselli de Carvalho
- 21ª Cadeira – Terapêutica Clínica  
Prof. Dr. Cantídio de Moura Campos  
Dr. Orestes Rossetto  
Dr. Bento de Lima Britto  
Dr. Tito Ribeiro de Almeida<sup>2</sup>

Naquela ocasião, apenas o Catedrático era chamado de professor, embora alguns assistentes fossem também Livre-Docentes. O Catedrático, seguindo o modelo das escolas de Portugal, podia nomear e demitir livremente os seus assistentes.

Em 1955, com a extinção da 3ª Clínica Médica, a 1ª e a 2ª Clínica Médica reuniram-se sob o nome de Departamento de Clínica Médica, mas continuaram com seu corpo docente, como está descrito acima<sup>1,2</sup>. A enfermaria da 3ª Clínica Médica foi incorporada à 1ª Clínica Médica, enquanto a maioria do seu corpo clínico foi integrado à 2ª Clínica Médica. Em 1957, essa clínica incorporou a Física Biológica e Aplicada e em 1959, a Terapêutica Clínica<sup>2</sup>.

Não continuaremos a descrever as inúmeras mudanças da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo a partir dessa data e apenas as que interessam à fundação da Nefrologia.

## NA 1ª CLÍNICA MÉDICA

Pouco após a posse do Prof. Dr. Luiz Venere Décourt, ele e o Prof. Dr. Antonio Barros de Ulhôa Cintra resolveram mudar o modo de ensinar clínica médica, instituindo grupos de diferentes especialidades. À 1ª Clínica Médica couberam os grupos de Endocrinologia e Metabologia, chefiados pelo Dr. Hélio Lourenço de Oliveira, Hipertensão e Nefropatias Médicas, chefiados pelos Drs. Emílio Mattar e Sylvio Soares de Almeida; Hematologia,

chefeado pelo Dr. Michel Abu Jamra; Gastroenterologia, chefeado pelo Dr. Ary Lopes de Almeida, Alergia e Imunologia, chefeado pelo Dr. Ernesto Vieira Mendes e Medicina Nuclear, chefeado pelo Dr. Julio Cesar Kieffer.

Esses grupos não entraram em ação juntos, sendo desenvolvidos em algum tempo, exceto o primeiro, que já estava organizado na Terapêutica Clínica, como Serviço de Moléstia da Nutrição e Dietética.

Os grupos seriam responsáveis pelo ensino de Graduação em Medicina nessas respectivas especialidades.

Este fato foi responsável pelo início da criação de especialidades clínicas nessa Faculdade.

Ao grupo de Moléstias Renais e Hipertensivas couberam 20 leitos e um Ambulatório, tendo iniciado suas atividades em 1952, composto pelos Drs. Emílio Mattar e Sylvio Soares de Almeida e estudantes-internos Helga Maria Mazzarolo Cruz e Jenner Cruz.

A primeira aula de Moléstias Renais e Hipertensivas (atual Nefrologia), da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foi proferida pelos doutores Emílio Mattar e Sylvio Soares de Almeida, no segundo semestre de 1952, para os alunos do 5º ano médico<sup>4</sup>.

Após os Drs. Helga Maria e Jenner terem terminado o curso médico, em dezembro de 1953, o internato, em dezembro de 1954 e a residência em Clínica Médica, na 1ª Clínica Médica em dezembro de 1955, esses doutores foram nomeados Médicos Auxiliares de Ensino e passaram a dar aulas práticas e teórico-práticas aos alunos da graduação.

A partir de 1956, a distribuição das matérias teóricas era:

Metabolismo hidroeletrólítico, Dr. Júlio Timoner, que pertencia à Endrinologia.

Metabolismo acidobásico, Dra. Helga Maria Mazzarolo Cruz.

Glomerulopatias, Dr. Sylvio Soares de Almeida

Síndrome nefrótica, Dr. Jenner Cruz.

Insuficiência renal, Dr. Sylvio Soares de Almeida.

Pielonefrites, Dr. Sylvio Soares de Almeida.

Hipertensão arterial, Dr. Jenner Cruz.

Antes de 1960, com a ida do Dr. Júlio Timoner para a Inglaterra, a Dra. Helga assumiu suas aulas.

Portanto, apesar de o Dr. Emílio Mattar continuar como chefe do grupo, em virtude do Dr. Sylvio nunca ter defendido tese, ele coordenava trabalhos de pesquisa, porém tinha cessado de dar aulas.

Antes de 1960, três médicos associaram-se a esse grupo: Dr. Décio de Oliveira Penna, que estivera estagiando nos Estados Unidos estudando Pneumologia, Dr. Luiz Martins de Alcântara, que se graduara pela Escola Paulista de Medicina, e o estudante-interno Hélio Bernardes Silva, alterando a distribuição das aulas teóricas.

Portanto, o curso de graduação em Nefrologia (Moléstias Renais e Hipertensivas) para os alunos do 5º ano médico até 1960 e após 1961 para alunos do 4º ano médico era feito pela 1ª Clínica Médica.

A 1ª Clínica Médica tinha um excelente laboratório clínico próprio, inicialmente para o estudo do metabo-



lismo ósseo, que era a fonte de estudos do Prof. Ulhôa Cintra. Posteriormente, passou a dosar Na, K, ureia, creatinina, proteinúria e realização de *clearances*, principalmente de creatinina, mas também de ureia e inulina, e raramente de ácido para-amino-hipúrico. O *clearance* de creatinina era feito de manhã, em dois períodos de 1 hora, rigorosamente medidos em minutos, após ingestão líquida, com a creatinina sérica medida entre esses períodos. Obtinham-se dois *clearances* que deveriam ser obrigatoriamente muito semelhantes. O resultado final era a média aritmética deles. Em seguida, o Dr. Sylvio adquiriu um microscópio de fase e passamos a estudar o sedimento urinário quantitativo, que propiciou a ele ganhar o prêmio Alvarenga de 1962, da Academia Nacional de Medicina. Embora toda redação e ideia do trabalho fossem apenas dele, ele fez questão de incluir todos os assistentes na premiação.

Com o exame do sedimento urinário, aprendemos a real utilidade da pesquisa das hemácias dismórficas, pois tivemos, na fase aguda de uma glomerulonefrite difusa aguda, hematúrias macroscópicas com quase totalidade de hemácias íntegras, talvez pela sua intensidade, e após cólicas renais, hematúrias em geral microscópicas, com a maioria das hemácias dismórficas, talvez pelo fato de a lesão feita no ureter, pelo cálculo, ter sido superficial e as hemácias saírem por diapedese.

A Dr<sup>a</sup>. Helga criou uma prova curta de acidificação urinária de 10 horas, seguida de colheita de urina nas 3 horas seguintes, estudando as excreções de acidez titulável, amônio, pH, hidrogênio total, fosfato e ácidos orgânicos, que renderam as teses de Doutorado (1963) e de livre-docência (1971), ficando responsável pelo estudo das funções tubulares dos pacientes.

A 1ª Clínica Médica recebeu também um rim artificial Kolff-Merrill, algum tempo depois daquele recebido pela 2ª Clínica Médica, que foi utilizado em insuficiências renais agudas e em algumas insuficiências renais crônicas agudizadas, temporariamente.

## NA TERAPÊUTICA CLÍNICA

Como já informamos, o terceiro assistente da 21ª Cadeira, Terapêutica Clínica, era o Dr. Tito Ribeiro de Almeida.

No dia 19 de maio de 1949 o Dr. Tito utilizou, pela primeira vez, um rim artificial, construído por ele, para tratar um paciente portador de insuficiência renal crônica<sup>5</sup>. De acordo com as suas palavras, foi na Segunda Grande Guerra que surgiram muitos casos de feridos graves necessitando de transfusões sanguíneas. Como em muitos casos o sangue era incompatível, os pacientes desenvolviam insuficiência renal aguda, paravam de urinar e inchavam. Não havia diuréticos nem hipotensores. O tratamento era feito com restrição intensa e balanceada de líquidos, comida sem sal e sem proteínas animais. Se a anúria ou oligúria durassem até pouco mais de 20 dias, conseguia-se salvar vários desses doentes<sup>5</sup>.

O rim artificial foi criado por Kolff na Holanda, por volta de 1944, constando de um tambor giratório, diferente daquele que foi concebido pelo Dr. Tito. O Dr.

Kolff percorreu vários países da Europa pedindo subvenções para poder construir seu aparelho. Pouco depois, no Canadá, Murray desenvolveu um rim artificial no qual a membrana ficava parada e o líquido de diálise é que era agitado<sup>5</sup>.

O Dr. Tito, tomando conhecimento dessas invenções resolveu criar seu rim artificial, feito de 30 metros de tubo fino de celofane, o mesmo que era utilizado na fabricação de salsichas, enrolado como uma serpentina em uma tela de aço inoxidável cilíndrica. Essa tela ficava fixa e mergulhada no líquido dialisador. Este era o líquido mais fisiológico possível que se podia ter na época. Os sais eram pesados e diluídos na hora de se fazer a diálise. Sua temperatura era mantida por meio de uma resistência. Um motorzinho elétrico movia uma hélice agitadora que mantinha o líquido em movimento e proporcionava condições para manter a uniformidade de difusão através da membrana dialisadora. A tela de aço era confeccionada em uma estamperia sob a orientação do Dr. Tito<sup>5</sup>. O tanque era uma panela de cozinha hospitalar onde cabiam 40 litros de diálise que tinham de ser trocados a cada 2 horas. A esterilização era feita fervendo-se o dialisador no fogão da casa do Dr. Tito<sup>5</sup>.

Antes do primeiro doente, o Dr. Tito fez cerca de 20 sessões em cães<sup>5</sup>.

Considerando-se capaz, o Dr. Tito ficou esperando aparecer um paciente com doença renal aguda, mas os dois primeiros casos foram com portadores de insuficiência renal crônica. No primeiro caso, a diálise não funcionou muito bem e a paciente faleceu no dia seguinte; no segundo, após 6 horas de diálise, a paciente saiu do coma<sup>5</sup>.

Por questões éticas, as diálises eram feitas apenas quando os pacientes tinham perdido a consciência e estavam em coma. O terceiro caso foi de uma paciente com insuficiência renal aguda por intoxicação por bicloreto de mercúrio, na tentativa de suicídio, em 1º de dezembro de 1949 e o primeiro sucesso. Ele foi assistido pelo Prof. Edmundo Vasconcelos, 1 hora da manhã, de *smoking*, voltando de uma festa<sup>5</sup>.

O Dr. Tito tratou cerca de 100 portadores de insuficiência renal aguda, de 1949 a 1954. Inicialmente, trabalhando só, e após, com auxílio dos estudantes, Egas Armelin e Angelita Habr<sup>5</sup>, por casamento Angelita Habr Gama.

Em 1954, foi criada a Unidade de Doenças Renais na 2ª Clínica Médica, comandada pelo Dr. José Barros Magaldi, para onde foi transferido o Dr. Tito. Ela receberia em 1955-1956 um rim artificial Kolff-Merrill e, em seguida o Prof. Gabriel Richet veio de Paris estagiar por um mês e ensinar o seu manejo<sup>5</sup>.

Pouco tempo depois, o Grupo de Doenças Renais e Hipertensivas da 1ª Clínica Médica receberia um rim artificial idêntico.

## NA 2ª CLÍNICA MÉDICA

Em janeiro de 1954, o Prof. Dr. Luiz Venere Décourt decidiu fundar a Unidade de Doenças Renais da 2ª Clínica Médica, talvez para poder aproveitar alguns assis-

rentes da 3ª Clínica Médica que estava sendo desativada, convidando para chefiá-la o Dr. José Barros Magaldi, Livre-Docente de Clínica Médica, cardiologista interessado em hipertensão arterial clínica e experimental. Com ele vieram os Drs. Homero Pastore, Carlos Villela de Faria, Emil Sabbaga e, após, Israel Nussenzevig, tendo sido criado um Laboratório de Fisiologia Aplicada, onde se dosava Na, K, *clearance* de inulina, *clearance* do paraminohipúrico e transporte máximo de inulina e de glicose. A partir do início de 1955, passaram a realizar biópsia renal por lombotomia<sup>6</sup>, técnica desenvolvida pelo urologista Dr. Samir Seraphim<sup>7</sup>, que posteriormente se transformou em punção-biópsia do polo inferior do rim, por agulha, através de pequena incisão da pele de 2 a 3cm.

Em 1957, a Unidade recebeu um rim artificial Kolff-Merrill e o Dr. Gabriel Richet, assistente do Prof. Dr. Jean Hamburger, passou o mês de setembro desse ano, em São Paulo, a fim de treinar a equipe no manejo do aparelho. A assistência à insuficiência renal aguda tornou-se progressivamente mais intensa e, em 1963, a Unidade já havia realizado 450 hemodiálises e 50 diálises peritoneais o que elevou em muito seu renome<sup>6</sup>.

### BIÓPSIA RENAL

No Hospital das Clínicas e provavelmente no Brasil, foi feita a primeira biópsia de rim percutânea, em 1953, pelo Prof. Dr. Edmundo Vasconcelos, Professor Catedrático da 2ª Clínica Cirúrgica (17ª Cadeira). O Professor Vasconcelos era muito inteligente e muito ativo. A 2ª Clínica Cirúrgica ficava no 9º andar, em cima da 1ª Clínica Médica, e era comum vermos o Professor Vasconcelos subindo ou descendo a escada lateral. Ele nem sempre utilizava o elevador.

Vamos contar um fato pitoresco para confirmar a importância de sua clínica para nós.

Certa vez recebemos do Pronto-Socorro uma senhora com enorme ascite a esclarecer. O exame clínico e os de laboratório indicaram contra a hipótese de cirrose. Fizemos uma punção da ascite e saiu um líquido esbranquiçado com raros grumos. Fomos procurar o Dr. Fernando Teixeira Mendes, eminente citologista, que do microscópio confirmou a presença de células do ovário. Era um enorme cisto de ovário. Fomos à Ginecologia. O Dr. José Gallucci, primeiro assistente do Prof. Dr. José Bonifácio Medina (28ª Cadeira), examinou a paciente e concluiu que, pelo exame clínico e pelo toque, não se tratava de um cisto de ovário. O que fazer? Procuramos a 2ª Clínica Cirúrgica e o terceiro assistente do Prof. Vasconcelos, o Dr. Eugênio Luiz Mauro, aceitou nosso diagnóstico e operou a paciente. Poucos meses depois, apareceu um caso idêntico, de cisto de ovário, também operado pelo Dr. Eugênio Luiz Mauro, pelo mesmo motivo.

Preciso falar também de outro integrante fundamental dos primeiros anos do Hospital das Clínicas, Dr. Waldomiro de Paula, assistente do Prof. Vasconcelos, e Médico Chefe do Pronto-Socorro. Na realidade, inicialmente, o Médico Chefe do Pronto-Socorro era o Dr. Silvio Alves de Barros, parente do Governador Adhemar

Pereira de Barros e primeiro assistente do Prof. Vasconcelos. Como ele era muito ocupado, dentro e fora do Hospital, delegava poderes ao Dr. Waldomiro para representá-lo no Pronto-Socorro e foi somente em 1962<sup>8</sup> que ele foi nomeado efetivamente Médico Chefe do Pronto-Socorro. Como o Dr. Waldomiro havia abandonado sua clínica particular e praticamente vivia no Hospital, era comum encontrá-lo a qualquer hora do dia e da noite, sempre agitado e eficiente. Sua especialidade era tentar esvaziar o Pronto-Socorro, principalmente quando havia muitos pacientes colocados em macas. Precisávamos andar correndo ao seu lado informando: não Dr. Waldomiro, este paciente não pode ter alta por esse ou aquele motivo. Um dia, no início de um plantão noturno ele procurou o Médico Chefe de Clínica Médica, de plantão nesse dia, porque não estava se sentindo bem. Esse médico, cujo nome não me ocorre agora, examinou-o, constatou que ele estava anêmico e hipertenso. Pediu exames e descobriu que sua ureia estava acima de 400mg/dL, e sua creatinemia muitíssimo elevada, aproximadamente 16mg/dL. Os exames posteriores demonstraram que ele era portador de doença renal crônica, por amiloidose familiar do Mediterrâneo, da qual veio falecer em 27 de fevereiro de 1982, após longo padecimento.

O Dr. Waldomiro estava sempre vestido inteira e imaculadamente de branco, com um avental grande, aberto e esvoaçante; raramente com um paletó, também sempre aberto. Quando caía alguma gota de sangue em sua roupa ou em seus sapatos, esta era imediatamente removida com água oxigenada. Mesmo doente, fazendo diálise três vezes por semana, o Dr. Waldomiro nunca abandonou seu cargo.

Ele havia sido assistente da Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental (10ª Cadeira) e da Anatomia Descritiva e Topográfica (1ª Cadeira); era membro do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, do *International Hospital Federation* e Livre-Docente de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina<sup>8</sup>.

Em 17 de janeiro de 1980, dois anos antes de sua morte, foi homenageado pela Congregação da Faculdade de Medicina, no Teatro da Faculdade, quando recebeu as medalhas Arnaldo Vieira de Carvalho e Flores Soares, respectivamente, da Faculdade de Medicina e da Associação Médica Brasileira, na presença de várias autoridades, professores, assistentes, médicos, enfermeiros e funcionários, quando o Prof. Vasconcelos proferiu belo e comovente discurso<sup>8</sup>.

O Professor Vasconcelos fazia pessoalmente biópsias de fígado, porque estava estudando a patologia hepática de cirróticos com hipertensão da veia porta. Em 1953 ele resolveu tentar biopsiar o fígado pelo dorso, pois dessa forma não atravessaria o peritônio e possivelmente ocasionaria menos complicações, hemorrágicas ou não. Em uma dessas tentativas, ele biopsiou um rim. Entusiasmado ele desceu um andar e foi comunicar o fato ao Prof. Cintra e ao Dr. Sylvio. A seu pedido, o Dr. Sylvio designou que minha esposa, Helga Maria, e eu, alunos do 6º ano médico, fôssemos assistir uma biópsia de rim feita pelo Prof. Vasconcelos. Infelizmente, após algumas tentativas, com



o paciente na posição sentada, ele não conseguiu fazer a biópsia e nós, eminentemente clínicos, não ficamos entusiasmados com o procedimento. Soubemos que o Prof. Vasconcelos fez outras tentativas, algumas das quais com sucesso, e depois também abandonou o projeto.

As biópsias de rim estavam sendo realizadas. A primeira biópsia cirúrgica foi realizada por Gwyn em 1923<sup>9</sup> e no ano seguinte Jurgmann fez a segunda<sup>10</sup>. Desde Richard Bright, as biópsias de rim eram consideradas muito perigosas, temia-se que as agulhas pudessem lacerar o órgão, produzir hemorragias retroperitoneais, infarto renal, anúria e infecção disseminada<sup>11</sup>. A primeira biópsia renal percutânea foi feita por Ball em 1934<sup>12</sup>. Ele, utilizando a técnica de Hoffman<sup>13</sup>, descreveu a punção de 8 pacientes, sendo que o 6º era um homem de 45 anos, cuja biópsia renal, feita pelo lombo, permitiu que fosse feito o diagnóstico de hipernefroma<sup>12</sup>. Em 1943 Castleman e Smithwick<sup>14</sup> relataram a relação da doença vascular com a hipertensão em 100 pacientes altamente hipertensos biopsiados durante simpatectomia, como forma de tratamento. No ano seguinte, Alwall começou a realizar biópsias renais por punção aspirativa<sup>15</sup>. Ele utilizou a técnica descrita por Iversen e Roholm<sup>16</sup> para biópsia de fígado, que demonstraram a possibilidade de explorar os órgãos internos através de punção transcutânea. Em virtude da morte de um paciente, Alwall interrompeu seu procedimento após ter biopsiado 13 pacientes. Foi somente a partir do trabalho de Iversen e Brun, em 1951<sup>17</sup>, que elas foram retomadas.

As biópsias de rim eram realizadas de três maneiras<sup>18</sup>. A primeira consistia em se recolher o material durante um ato cirúrgico<sup>14</sup>, no qual o rim se encontrava acessível. A segunda, introduzida no Hospital das Clínicas, Cadeira de Urologia (27ª Cadeira), pelo Dr. Samir Seraphim<sup>7</sup>, o órgão era exposto por microlombotomia e amostras renais eram colhidas sob controle visual, quer por uma agulha, técnica sugerida pelo Dr. Israel Nussenzweig<sup>6</sup>, quer por secção renal em cunha. A terceira, percutânea, com colheita do material na profundidade, por meio de agulhas especiais<sup>18,19</sup>.

O Dr. Seraphim divulgou a técnica de microlombotomia somente em 1959<sup>7</sup>, pela Revista Paulista de Medicina no qual relatava que já fizera 80 biópsias, com 100% de resultados positivos, sem nenhum acidente, ao contrário da experiência mundial. Em 1963, seu professor, Dr. José Geraldo de Campos Freire *et al*<sup>20</sup> divulgou-a internacionalmente. Essas biópsias eram feitas em pacientes da 2ª Clínica Médica e estudadas anatomopatologicamente pelo Dr. José Lopes de Faria<sup>6,21,22</sup>. Quando o Dr. Gabriel Richet estagiou um mês na 2ª Clínica Médica, em 1957, ele conheceu a modo de fazer biópsia renal por microlombotomia através de agulha especial. Os médicos da 2ª Clínica Médica acreditaram que ele levou essa técnica para o Hospital Necker, em Paris, onde, em 1958, ela foi divulgada em primeiro lugar na literatura médica, pelo Prof. Dr. Jean Hamburger<sup>23</sup>, sem nenhuma citação brasileira. O serviço do Prof. Hamburger estava realizando biópsias renais há algum tempo, utilizando as agulhas sugeridas por Iversen e Brun<sup>17,22</sup>. Em

1954, Muehrcke, que estava participando do *Twenty-Seven Annual Meeting da Central Society for Clinical Research*, foi convidado para fazer uma apresentação oral de uma biópsia renal percutânea com o paciente na posição de braços<sup>24,25</sup>. Nessa ocasião, ele ensinou que as biópsias deveriam ser feitas na posição de braços e não em pé como ensinava Iversen<sup>21</sup>.

Em 1956 o Dr. Décio de Oliveira Penna, que estava nos Estados Unidos estudando Pneumologia, voltou para a 1ª Clínica Médica. Como nessa clínica não havia nenhum grupo de Pneumologia, foi designado para fazer parte do grupo de Doenças Renais e Hipertensivas. O Dr. Décio aprendera a fazer biópsias de fígado e de pulmão na América do Norte, onde tomara conhecimento dos trabalhos do médico cubano Perez Ara<sup>26,28</sup> sobre vários tipos de biópsias, em outros locais, como o reto, o mediastino e o pulmão. Em novembro de 1957, ele se julgou capaz de fazer biópsias renais percutâneas, na 1ª Clínica Médica, sendo que em 1972 ele já tinha feito mais de 3.000 biópsias<sup>18</sup>.

Inspirado pelos seus antecessores<sup>15,17,24,25,29</sup>, o Dr. Décio, desde o início colocava seus pacientes deitados, em decúbito ventral, sobre uma superfície firme mas macia, com um coxim ou calço sob a região do hipogástrio, com a finalidade de elevar o rim, aproximando-o da superfície da pele. Uma radiografia simples de abdome, com preparo prévio, localizava o rim a ser biopsiado. Era geralmente o rim esquerdo. O local a ser biopsiado era anestesiado por meio de uma agulha longa e fina. Para fazer a biópsia ele utilizava agulhas do tipo VIM-Silverman, não modificadas, e contraindicava o uso das agulhas modificadas pelo Dr. Murray Franklin<sup>18,19,29</sup>.

Essas biópsias eram analisadas pelo Dr. Thales Brito, então assistente da Cadeira de Anatomia Patológica (9ª Cadeira), e discutidas em reuniões noturnas, habitualmente mensais, no anfiteatro dessa Cátedra, no antigo prédio da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com a presença de internos, residentes e demais interessados. Inicialmente, eram coradas apenas pela hematoxilina-eosina, mas aperfeiçoamentos técnicos foram rapidamente introduzidos, como cortes ultrafinos, colorações específicas, coloração pela prata, imunofluorescência e microscopia eletrônica.

Após as reuniões o Dr. Décio, sua esposa Dra. Hedda Arminante de Oliveira Penna, o Dr. Thales e outros com fome iam jantar num restaurante próximo, o Bugre, na Teodoro Sampaio, ou iam comer pizza no Camelo, da rua Pamplona

O Dr. Décio continuou biopsiando até sua aposentadoria obrigatória, aos 70 anos de idade, totalizando mais de 10.000 biópsias, na maior estatística mundial de biópsias realizadas por um único pesquisador.

## FUNDAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA

O Dr. Israel Nussenzweig resolveu especializar-se em doenças renais em 1952. Como havia ganho, por meio de um concurso, uma bolsa de estudos da Associação

Paulista de Medicina foi para a Europa estudar fisiopatologia renal com o Prof. Paul Govaerts, no Hospital Saint Pierre, em Bruxelas, e exploração funcional do rim com o Prof. Jean Hamburger no *Service des Maladies Métaboliques* do Hospital Necker em Paris, graças ao apoio do Prof. Luiz Venère Décourt e seu primeiro assistente, Dr. Enio Cosmo Damião Barbato. Quando ele retornou, o Prof. Décourt já havia fundado a Unidade de Doenças Renais da 2ª Clínica Médica, em 1954, convidando para chefá-la o Dr. José Barros Magaldi, incorporando os Drs. Homero Pastore, Carlos Villela de Faria e Emil Sabbaga, todos oriundos da 3ª Clínica Médica, que estava sendo extinta<sup>6</sup>.

Essa viagem de estudos foi muito proveitosa e importante para o Dr. Israel. Na Europa ele encontrou a Dra. Monique que se tornou sua esposa e leal companheira para toda sua vida, além da instrução nefrológica necessária para sua brilhante carreira.

Grças às amizades que o Dr. Israel desenvolveu, o Dr. Gabriel Richet, assistente do Prof. Jean Hamburger, veio passar o mês de setembro de 1957 na 2ª Clínica Médica, com a finalidade de treinar a equipe da Unidade no manejo de um rim artificial Kolff-Merrill, que havia recebido.

Segundo suas próprias palavras, o Dr. Israel teve a ideia de fundar a Sociedade Brasileira de Nefrologia em 1960. Contando com o apoio do Dr. José Barros Magaldi, ele redigiu uma carta-circular a Professores Titulares de Clínica Médica e Urologia e médicos interessados de Nefrologia, de várias partes do Brasil, convidando-os para essa efeméride. A data escolhida deveria coincidir com a vinda do Prof. Jean Hamburger, acompanhado de dois assistentes, Dr<sup>a</sup> Hyacinthe de Montera e Dr. Henry Ducrot, a São Paulo. A sessão solene de instalação ocorreu em 2 de agosto de 1960, às 20:30 horas, no anfiteatro da 2ª Clínica Médica, no 6º andar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com a presença dos três franceses e mais 42 brasileiros<sup>6,30</sup>.

O Dr. Israel Nussenzweig havia preparado um anteprojeto dos futuros estatutos da nova sociedade, calcados sobre os da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Eles foram discutidos no dia 2 e como algumas modificações foram necessárias, sua redação final foi feita pelos Drs. Antonio Azambuja, Israel Nussenzweig e Edison Martins Garcia e aprovada em sua primeira Assembleia, iniciada às 10 horas do dia 3 de agosto de 1960, presidida pelo Prof. Dr. Antonio Azambuja, do Rio Grande do Sul<sup>6,30</sup>.

Segundo o parágrafo 1º, do artigo 16º, dos Estatutos da Sociedade Brasileira de Nefrologia, foram considerados sócios fundadores todos aqueles que estiveram presentes à sessão solene inaugural da Sociedade, mais aqueles que manifestassem sua adesão até o dia 31 de agosto de 1960. Por esse motivo a lista final compreendeu 116 sócios, sendo 51 do Estado de São Paulo, 29 do então Estado da Guanabara, 22 do Estado do Rio Grande do Sul, 6 do Estado de Minas Gerais, 3 do Estado de Pernambuco, 2 do Estado da Bahia, 1 do Estado da Paraíba, 1 do Distrito Federal (Brasília) e um do Estado do Paraná<sup>6,30</sup>.

Nessa assembleia foi eleita também a primeira Diretoria composta do Presidente, Dr. José Barros Magaldi, Vice-Presidente Prof. Dr. Jayme Landmann, Secretário Geral Dr. Israel Nussenzweig, Secretário Adjunto Dr. Edison Martins Garcia e Tesoureiro Dr. Armando Rondoni. Entre outras deliberações foi decidido que seu primeiro congresso seria no Rio de Janeiro, Estado da Guanabara, na 2ª quinzena de julho de 1962, sob a Presidência do Prof. Jayme Landmann<sup>30</sup>.

Naquele tempo os congressos médicos tinham excelente parte social. Neste, do Rio de Janeiro, pudemos assistir de graça no Maracanã o segundo tempo do jogo, onde o Botafogo derrotou o Flamengo por 3 a 0, três gols do Garrincha, dois dos quais no segundo tempo. Nesse Congresso foi eleita a próxima diretoria, cujo Presidente era o Prof. Caio Benjamin Dias e o Tesoureiro Jenner Cruz. No segundo Congresso em Belo Horizonte, a Diretoria da Sociedade juntou com o Governador Magalhães Pinto, no Palácio do Governo. Como o governador era viúvo e os diretores casados, com suas esposas presentes, a filha do governador fez as honras da casa.

Os Estatutos da Sociedade Brasileira de Nefrologia foram registrados graças ao Dr. Israel Nussenzweig e ao empenho de seu amigo Dr. Linneu Genovesi Pires, então procurador do Hospital das Clínicas<sup>6</sup>.

O Dr. José Barros Magaldi, como Presidente, credenciou posteriormente o Dr. Israel Nussenzweig representante oficial da Sociedade Brasileira de Nefrologia no 1º Congresso Internacional de Nefrologia, que seria realizado em Evian-les-Bains e em Genebra, de 1º a 4 de setembro de 1960, onde seria fundada oficialmente a sociedade internacional<sup>30</sup>.

O Dr. Emílio Mattar, que era o real chefe da Unidade de Hipertensão e Nefropatias Médicas da 1ª Clínica Médica, provavelmente não quis se tornar sócio fundador da Sociedade Brasileira de Nefrologia porque se julgava um endocrinologista e não pretendia ser um sócio efetivo. Minha esposa e eu participamos também da fundação de mais duas sociedades médicas: a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, em 1951, quando éramos alunos do 4º ano médico e por esse motivo não pudemos assinar a ata e a Sociedade Brasileira de Farmacologia, em 1967, durante seu primeiro congresso em São Paulo, onde apresentávamos três temas livres sobre a ação de drogas anti-hipertensivas e por escrúpulos não quisemos assinar a ata porque não pretendíamos nos tornar sócios efetivos.

#### A FUNDAÇÃO DA SOCIEDADE INTERNACIONAL DE NEFROLOGIA, EM 1 A 4 DE SETEMBRO DE 1960.

A Sociedade Internacional de Nefrologia foi concebida durante a década de 1950, após a Segunda Grande Guerra. Nessa época houve grande aumento no interesse do estudo dos rins e de suas patologias. Surgiram pesquisadores como Homer Smith, Robert F. Pitts, Nils Alwall, Wilhem Kolff e muitos outros<sup>31,32</sup>.



Em 1951, Jean Hamburger e seu jovem assistente, Gabriel Richet, abandonaram o grande Serviço dedicado a doenças clínicas em geral, do Professor Pasteur Vallery Radot no Hospital Broussais, e foram se estabelecer no Hospital Necker em Paris<sup>32</sup>.

Hamburger transformou as horrorosas acomodações de pós-guerra desse hospital em um centro proeminente, especializado no estudo e tratamento das doenças renais na França<sup>32</sup>.

Em 1954, Gabriel Richet foi enviado para Boston, por quatro meses, para observar o rim artificial Kolff-Brigham sob as ordens de John P. Merrill. No mesmo ano, Muehrcke apresentou oralmente a biópsia renal percutânea realizada com o paciente na posição de bruços no Hospital Necker<sup>31,32</sup>.

Com o retorno do Dr. Richet, ele e o Prof. Hamburger estabeleceram uma das duas primeiras unidades de hemodiálise da França para portadores de insuficiência renal aguda. As biópsias de rim passaram a ser estudadas também com microscopia eletrônica e iniciaram o transplante experimental e a imunoeletoforese. Cresceu a equipe do Prof. Hamburger, porque o seu serviço passou a receber pacientes de toda a França e de suas colônias<sup>31</sup>.

O Prof. Jean Hamburger foi sem dúvida alguma o homem mais importante no desenvolvimento da Nefrologia. Para o Prof. John P. Merrill ele era um "*renaissance man ... a scientist skilled in several fields of medicine, a teacher, an academician, an administrator, an essayist, a philosopher, and a poet*"<sup>33</sup>.

Desde antes de 1950 crescia a ideia de se criar uma sociedade internacional para o estudo das doenças renais. Pequenas sociedades nacionais apareciam como a *Société de Pathologie Renale* (1949), *Renal Association* (1950), *Scandinavian Association for Kidney Research* (1950), que nunca se desenvolveu, *Società Italiana de Nefrologia* (1957), a primeira a usar o nome nefrologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia (1960). Nos Estados Unidos, as sociedades que surgiram eram apenas ramos de outras como a *Nephrosis Foundation*, parte da *American Heart Association*. Médicos interessados em doenças renais e nas funções dos rins, da França, da Europa e dos Estados Unidos, frequentavam seu serviço e discutiam a ideia de criar uma sociedade ou apenas um congresso<sup>31</sup>.

Em 1956, o Prof. Jean Hamburger, do Hospital Necker em Paris, criou uma rede de comunicação internacional com esses médicos. Mais ou menos nessa época ele mudou o nome de seu Serviço para Serviço de Nefrologia<sup>31,34</sup>. O termo nefrologia existia há muitos anos, sendo parte dos dicionários de diferentes nações. Eu herdei de meu pai a segunda edição do *Diccionario Contemporaneo da Lingua Portuguesa*, de F. J. Caldas Aulete, impresso em Lisboa em 1925, onde na página 368, do segundo volume, encontra-se nefrologia (*orthographia official de nephrologia*) e na página 373, *nephrologia* = tratado acerca dos rins. F. gr. *Nephros* (palavra formada do grego: *nephros*). Na medicina francesa, o termo nefrologia era usado desde 1800, tendo aparecido em vários

dicionários do século 19: *Dunglison's American Dictionary* (1840), *Raige-Delorme* (1863), *Dictionnaire de Langue Française* (1866) e *Littré and Robin* (1876), traduzido para inglês, alemão, italiano e espanhol<sup>32</sup>.

Em 7 de julho de 1957, o Prof. Hamburger realizou uma reunião, com o fim político de garantir o apoio europeu à realização de seu congresso, onde estiveram presentes, entre outros, os Profs. Drs. René S. Mach, da Universidade de Genebra, Claus Brun, de Copenhagen, Luigi Migone, de Parma, E. Malizia, de Roma, A. M. Joekes, de Londres, H. Sarre de Freiburg e S. E. Bradley, dos Estados Unidos<sup>32</sup>.

Quando era residente de medicina, em 1933, o Prof. Jean Hamburger tinha um colega, Dr. Jean Cottet, do qual se tornou um grande amigo. Durante a ocupação alemã o Dr. Cottet auxiliou intensamente o Dr. Hamburger em várias dificuldades. O Dr. Cottet, que também se tornara um médico importante, residindo em Paris, costumava passar os meses de verão num *spa*, ao lado do lago de Genebra, em Evians-les-Bains, no sul da França. Foi o Dr. Cottet que sugeriu para o Dr. Jean Hamburger, que o congresso para a fundação da Sociedade Internacional de Nefrologia fosse realizado em Evians-les-Bains, proeminente centro turístico. Os planos para o congresso eram discutidos no apartamento do Dr. Cottet, sempre acompanhados de excelentes almoços. Eles apresentaram a ideia ao Sr. Frédéric Cruze, Presidente da *Société des Eaux d'Evian*, que não só apoiou como também contribuiu generosamente para a organização do congresso. A data inicial era de 3 a 5 de setembro de 1959, mas um incêndio destruiu o andar superior do Hotel Royal, que seria o local escolhido, e o congresso foi adiado para 1 a 4 de setembro de 1960. O Sr. Cruze continuou honrando o compromisso de ajudar na realização do congresso em Evians-les-Bains sem implicações comerciais<sup>32</sup>.

O primeiro Congresso da Sociedade Internacional de Nefrologia, Presidido pelo Prof. Jean Hamburger, com o Prof. René S. Mach como Vice-Presidente e Drs. Gabriel Richet e Jean Cottet como secretários gerais, foi organizado pela *Société de Néphrologie, Renal Association, Scandinavian Society for Kidney Research, Società Italiana di Nefrologia e American Society of Clinical Investigation*. O número de participantes foi limitado a 400 nefrologistas convidados e mais 20 adicionais, *guests-of-honor*. As línguas oficiais foram francês e inglês<sup>32,35</sup>.

O primeiro dia do congresso, em 1º de setembro de 1960, ocorreu no Auditório *Cours des Bastions*, da Universidade de Genebra, sob a direção do Prof. Mach, na Suíça, para dar a aura de internacionalidade do evento. No dia seguinte, os participantes cruzaram o lago de Genebra e foram para a *Salle des Fêtes*, na cidade de Evians-les-Bains, na França. No transporte do *Port du Jardin Anglais* em Genebra para Evian, através do lago de Genebra, feito pela *Compagnie de Eaux d'Evian*, eram servidos refrigerantes<sup>35</sup>.

As reuniões científicas foram encerradas no dia 3 de setembro, com um jantar de gala no Hotel Royal<sup>32,35</sup>, mas o congresso terminou apenas no dia 4.

Os *Proceedings of the Congress*, composto de 730 páginas, foi editado por Gabriel Richet e publicado por S. Karger, editora suíça. Nele constam 2 temas livres dos quais a Dr<sup>a</sup>. Helga foi co-autora: *Incidence of pyelonephritis in diffuse bilateral kidney diseases as revealed by quantitative urine cultures and by histological study of percutaneous kidney biopsies* e *Acute changes in the urinary response following the administration of acids and alkalis. Investigation of the capacity of the renal adaptation*<sup>35</sup>.

A primeira revista editada pela sociedade internacional, foi *Nephron*, que iniciou em janeiro de 1964, editada por S. Karger na Suíça<sup>34</sup>. Roscoe R. Robinson foi coeditor de *Nephron* e editor fundador de *Kidney International*, atual revista oficial da Sociedade desde 1972<sup>32,36</sup>.

O primeiro Estatuto da Sociedade Internacional de Nefrologia foi registrado em Paris como *Association Internationale (Préfecture de Police, maio de 1962)* e foi publicado no primeiro número de *Nephron* 1964; 1: 65-72. O segundo foi escrito, após longa discussão, e adotado em 1978, no Congresso de Montreal, sendo publicado no *Kidney International* 1978; 13: 259-262<sup>34,36</sup>.

## EPÍLOGO

Em minha descrição dos primórdios da Nefrologia acabei incluindo vários fatos pitorescos, nem sempre nefrológicos, nos quais estive presente ou tomei conhecimento e a apresentação, em grande parte, transformou-se na minha participação nesses acontecimentos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lacaz CS (ed). *História da Faculdade de Medicina – USP: Reminiscências, Tradição, Memórias de Minha Escola*. Atheneu: São Paulo, 1999, pp 35, 37, 146.
- Campos ES (ed). *História da Universidade de São Paulo*. Saraiva: São Paulo, 1954, pp 377, 379, 406.
- Sana MC. Clarice Della Torre Ferrarini: o depoimento de uma pioneira da administração em enfermagem no Brasil. *Hist Ciênc Saúde – Manguinhos* 2003; 10: 1053-1070.
- Cruz J. Ensino da Nefrologia; as primeiras aulas de Nefrologia na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. In Mion Jr D, Romão Jr JE (eds). *História da Nefrologia Brasileira*. Casa Editora Ventura: São Paulo, 1996, pp 59-61.
- Almeida TR. Primórdios da hemodiálise no Brasil. In Mion Jr, Romão Jr JE (eds). *História da Nefrologia Brasileira*. Casa Editora Ventura: São Paulo, 1996, pp 70-73.
- Nussenzeig I. O ponto de vista histórico. In Mion Jr D, Romão Jr JE (eds). *História da Nefrologia Brasileira*. Casa Editora Ventura: São Paulo, 1996, pp 29-30.
- Seraphim S. Biópsia do rim: nova técnica. *Rev Paul Med* 1959; 55: 311-315.
- Homenagem ao Dr. Waldomiro de Paula. *Rev Paul Med* 1980; 96: Publicação sem número de páginas, não citada nem no índice do volume, nem no índice do fascículo. [www.med.fiu.usp.br/diml/homepage/206/discursobtn](http://www.med.fiu.usp.br/diml/homepage/206/discursobtn).
- Gwyn NB. Biopsies and the completion of certain surgical procedures. *Can Med Assoc J* 1923; 11: 820-823.
- Jungmann P. Über chronische Streptokokkeninfektionen. *Deutsche Med Wehnschr* 1924; 50: 71-75.
- Kark RM, Muehrcke RC, Pirani CL, Pollak VE. The clinical value of renal biopsy. *Ann Intern Med* 1955; 43: 807-847.
- Ball RP. Needle (aspiration) biopsy. *J Tenn Med Assoc* 1934; 27: 203-206.
- Hoffman WJ. Punch biopsy in tumor diagnosis. *Surg Gynecol Obstet* 1933; 56: 829-833.
- Castleman B, Smithwick RH. The relation of vascular disease to the hypertensive state; based on the study of renal biopsies from 100 hypertensives patients. *JAMA* 1943; 121: 1256-1261.
- Alwall N. Aspiration biopsy of the kidney, including report of a case of amyloidosis diagnosed through aspiration kidney biopsy of the kidney in 1944 and investigated at an autopsy in 1950. *Acta Med Scand* 1952; 143: 430-435.
- Iversen P, Roholm K. On aspiration biopsy of the liver, with remarks on its diagnostic significance. *Acta Med Scand* 1939; 102: 1-16.
- Iversen P, Brun C. Aspiration biopsy of the kidney. *Am J Med* 1951; 11: 324.
- Oliveira-Penna D. História da biópsia renal no Brasil. In Mion Jr D, Romão Jr JE (eds). *História da Nefrologia Brasileira*. Casa Editora Ventura: São Paulo, 1996, pp 117-119.
- Oliveira-Penna D. Biópsia renal. In Cruz J, Praxedes JN, Cruz HMM (eds). *Nefrologia*. Sarvier: São Paulo, 1995, pp 85-92.
- De Campos JG, Seraphim S, Montellato N. Small open kidney biopsy: technique-experience with 250 cases. *J Urol* 1963; 89: 357-359.
- Faria CV, Sabbaga E, Saldanha RV, Nussenzeig I, Almeida TR, Magaldi JB, Pastore H, Seraphim S. Importância da biópsia renal no diagnóstico e na orientação terapêutica da insuficiência renal aguda. *Rev Hosp Clin* 1959; 14: 489-496.
- Nussenzeig I, Sabbaga E, Faria CV, Pastore H, Seraphim S, De Faria JL. Biópsia renal. Estudo crítico dos métodos e correlação anatomo-clínica dos resultados. *Rev Hosp Clin* 1960; 15: 159-195.
- Hamburger J. La technique de biopsie rénale utilisée à l'hôpital Necker. *Presse Méd* 1958; 66: 1451.
- Muehrcke RC, Kark RM, Pirani CL, Schoenberger JA. Clinical value of percutaneous kidney biopsy. *Clin Res Proc* 1964; 2: 96.
- Muehrcke RC, Kark RM, Pirani CL, Schoenberger JA. Serial kidney biopsy studies in patients with nephritic syndrome. *J Lab Clin Med* 1954; 44: 901-902.
- Peres Ara A. (Superficial biopsy in rectal cancer variation of Ayre's method). *Bol Liga Contra Cancer Havana* 1951; 26: 193-197.
- Peres Ara A. (Pulmonary biopsy by endobronchial route: biopsy bronchocatheter in its new version). *Bol Liga Contra Cancer Havana* 1954; 29: 152-193.
- Peres Ara A. (Further report on endobronchial biopsy of the lung: new type of bioptic broncho-catheter). *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1956; 12: 315-325.
- Kark RM, Muehrcke RC. Biopsy of kidney on prone position. *Lancet* 1954; 1: 1047-1048.
- Ata da Fundação da Sociedade Brasileira de Nefrologia, arquivada em sua Secretaria.
- Richet G, Muller A. Le premier congrès international de néphrologie Genève-Evian, 1-3 septembre 1960. *Nephrologie* 2001, 22: 175-177.
- Robinson RR, Richet G. Crucible for the birth of an idea. The first decade: 1960-1969. *Kidney Int Suppl* 2001; 79: S2-S18.
- Merrill JP. Jean Hamburger. An appraisal of his role in medicine and nephrology. *Kidney Int Suppl* 1982; 11: S3-S5.
- Andreoli TE. International Society of Nephrology. A brief history of the International Society of Nephrology. *Kidney Int* 1989; 36: 938-944.
- Program. Premier Congrès International de de Néphrologie (*First International Congress of Nephrology*) Genève (Suisse) 1er September 1960, Evian (Haute-Savoie) France 2, 3, 4 et 8, September. ISN Archives, 1960.
- De Wardener HE, Richet G. The birth of *Kidney International*. *Kidney Int Suppl* 1996; 57: S107-S109.

2

INFLUÊNCIA DA QUALIDADE  
NO PACIENTE NEFROLÓGICO.  
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS E PRÁTICA CLÍNICA

## Generalidade



# 2

## INFLUÊNCIA DA ESPIRITUALIDADE NO PACIENTE NEFROLÓGICO. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS E PRÁTICA CLÍNICA

Giancarlo Lucchetti  
Luiz Guilherme F. C. Almeida  
Alessandra L. G. Lucchetti



### INTRODUÇÃO

A prevalência de doença renal crônica (DRC) é muito elevada na sociedade atual. Estima-se que pelo menos 11% da população norte-americana tenha DRC, sendo que 300 mil possuem falência renal necessitando de terapia renal substitutiva (estágio 5-d)<sup>1</sup>. No Brasil, existem mais de 54 mil pacientes em terapia renal substitutiva, conforme o Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2002, sendo aproximadamente 50 mil em hemodiálise<sup>2</sup>.

Diversos fatores são apontados como responsáveis por um maior risco para DRC, podendo-se citar: idade avançada, história familiar, baixa escolaridade, diabetes, hipertensão, doenças autoimunes, nefrolitíase, toxicidade por drogas, dentre outros<sup>3</sup>.

Sem dúvida, este é um problema de saúde pública mundial e seus custos são elevados para setores públicos e privados de saúde. Um exemplo dessa assertiva é o estudo conduzido por Smith *et al*<sup>4</sup>, que avaliaram 13.796 pessoas e compararam aqueles que apresentavam DRC com os que não possuíam. Dependendo do estágio da doença, os pacientes com DRC têm 1,9 a 2,5 vezes mais prescrições; 1,3 a 1,9 vezes mais consultas, 1,6 a 2,2 vezes mais internações e 1,8 a 3,1 vezes mais tempo de internação que os controles. Quanto aos gastos, pacientes com DRC em estágio 2 gastaram no seguimento em 60 meses US\$ 38,764 contra US\$ 16,212 aqueles sem DRC e, em estágio 4, US\$ 41,928 contra US\$ 19,106.

Nesse contexto, busca de estratégias para diminuição de custos, melhor tratamento, maior aderência e ampliação da qualidade de vida desses pacientes tornam-se de profunda importância.

O objetivo deste capítulo é traçar um panorama dos fatores não biológicos que influenciam o paciente nefrológico, focando na influência das crenças religiosas e espirituais para sua saúde.

Para maior entendimento do tema, subdividimos o capítulo em subitens, como mostrado no quadro 2.1.

Quadro 2.1 – Tópicos abordados no capítulo.

Influência da doença nefrológica na saúde mental dos pacientes
Influência sociocultural nos pacientes nefrológicos
Definições de espiritualidade e religiosidade
Influência da espiritualidade na saúde
Influência da espiritualidade em pacientes nefrológicos
Por que incluir a espiritualidade nos pacientes nefrológicos?
Como incluir a espiritualidade nos pacientes nefrológicos?
Experiência do estudo brasileiro SALUD

### INFLUÊNCIA DA DOENÇA NEFROLÓGICA NA SAÚDE MENTAL DOS PACIENTES

Muito se estuda alterações fisiopatológicas dos pacientes nefrológicos, mas recentemente tem despertado a íntima relação entre condições psicossociais e doença renal. Kimmel<sup>5</sup> chegou a dizer: “As primeiras três décadas da diálise foram para aumentar a sobrevivência dos pacientes. O desafio para os próximos 30 anos será entender a associação entre fatores psicossociais e evolução dos pacientes, o que inclui ajustamento, adesão, morbidade e mortalidade”.



De fato, os pacientes nefrológicos e, particularmente, os dialíticos apresentam grandes limitações no seu cotidiano e vivenciam inúmeras perdas e mudanças biopsicossociais que interferem na sua qualidade de vida, tais como perda da aptidão para o emprego, alterações na imagem corporal, restrições dietéticas e hídricas, dentre outros<sup>6</sup>.

Todas essas profundas limitações tendem a prejudicar a saúde mental do paciente em estágios mais avançados da doença renal. Os distúrbios psiquiátricos nesses pacientes têm sido o objetivo de vários trabalhos recentes que demonstram prevalência de depressão entre 5 e 26%, dependendo dos critérios diagnósticos usados<sup>7,8</sup>.

Alguns estudos demonstram inclusive que a depressão teria papel marcante no prognóstico dos pacientes. Hedayati *et al*<sup>9</sup> verificaram que pacientes dialíticos com depressão tinham duas vezes mais risco de mortalidade do que os sem depressão, mesmo após controle do modelo para idade, raça, tempo de diálise e comorbidades. Outros autores<sup>10</sup> sugerem que o tratamento com antidepressivos poderia ter papel positivo, inclusive em marcadores nutricionais, incluindo albumina sérica e ureia. Porém esses resultados ainda são iniciais.

A ansiedade também tem sido avaliada em pacientes nefrológicos, em que se estima que 20 a 40% desses pacientes preenchem os critérios para ansiedade<sup>11</sup>. Em resumo, nota-se uma relação íntima entre fatores não biológicos, pacientes nefrológicos e desfechos de saúde.

## INFLUÊNCIA SOCIOCULTURAL NOS PACIENTES NEFROLÓGICOS

Além da dimensão psicológica, os fatores socioculturais parecem influenciar de maneira importante o paciente nefrológico. Cohen *et al*<sup>12</sup> fizeram recentemente uma revisão sobre a influência do suporte social e verificaram que esse poderia ser responsável por menores prevalências de sintomas depressivos, aumento da qualidade de vida, maior acesso ao tratamento médico, maior aderência ao tratamento e efeitos no sistema imune.

Aspectos culturais também têm influência nesses pacientes. Davison e Holley<sup>13</sup> encontraram um papel importante desses aspectos nas decisões éticas e do fim da vida de pacientes dialíticos.

Nesse contexto atual de prevalência cada vez mais acentuada de comorbidades e pacientes nefropatas, associado importância dos aspectos socioculturais, encontra-se o papel da religiosidade e espiritualidade. Os pacientes com doenças crônicas e muitas vezes incuráveis apegam-se à fé e ao ato religioso como forma de encontrar apoio e alívio para sua dor<sup>14</sup>.

Dessa forma, nos próximos itens, serão resumidas a experiência dos autores e a literatura vigente que norteiam esse assunto, tanto no campo da nefrologia, quanto no campo da saúde em geral.

## DEFINIÇÕES DE ESPIRITUALIDADE E RELIGIOSIDADE

Para maior compreensão dos termos que serão utilizados a partir deste item, traremos algumas definições sobre espiritualidade e religiosidade. Cabe lembrar que estes termos não são consensuais e existem diversas definições possíveis.

Harold G. Koenig, maior pesquisador nesta área, define da seguinte maneira<sup>15,16</sup>:

- **Espiritualidade:** busca pessoal para entender questões finais sobre a vida, sobre seu sentido, sobre as relações com o sagrado ou transcendente, que pode ou não levar ao desenvolvimento de práticas religiosas ou formações de comunidades religiosas.
- **Religiosidade:** extensão na qual um indivíduo acredita, segue e pratica uma religião, podendo ser organizacional (participação na igreja ou em templo religioso) ou não organizacional (rezar, ler livros, assistir a programas religiosos na televisão).

## INFLUÊNCIA DA ESPIRITUALIDADE NA SAÚDE

De forma geral, a partir da década de 1950, estudos epidemiológicos passaram a mostrar as correlações entre a religiosidade e a espiritualidade (R/E) para o paciente e desencadearam uma série de linhas de pesquisa neste assunto<sup>14,16</sup>.

Diversos estudos têm demonstrado uma relação entre maior bem-estar geral e qualidade de vida em pessoas com maior religiosidade/espiritualidade. Em 2005, foi realizada uma meta-análise dos principais estudos que envolviam o tema espiritualidade e qualidade de vida. Na análise final, houve uma correlação moderada ( $r = 0,34$ , 95% CI: 0,28-0,40) entre níveis mais altos de R/E e melhor qualidade de vida<sup>17</sup>.

Da mesma forma, existem três meta-análises<sup>18-20</sup> que lidam com o impacto da R/E na sobrevivência de indivíduos. As pessoas mais espiritualizadas/religiosas apresentam 18 a 25% menos probabilidade de óbito. O impacto é tão importante que, em estudo recente<sup>21</sup>, comparamos essa diminuição da mortalidade com outras intervenções de saúde e encontramos que era similar a redução de mortalidade com a cessação do tabagismo ou com a terapia com estatina e superior, por exemplo, ao rastreamento com sangue oculto nas fezes ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) para insuficiência cardíaca sistólica.

Estudos em cardiologia demonstram relação das crenças espirituais e religiosas com menores níveis de hipertensão<sup>22</sup>, menores complicações e estresse pós-cirúrgicos cardíacos, menor progressão de aterosclerose, menores níveis de proteína-C reativa, fibrinogênio e citocinas inflamatórias<sup>23</sup>.

Diversos estudos têm demonstrado relações positivas entre religiosidade e pacientes com transtornos mentais. Koenig *et al*, em 1998, avaliaram pacientes diagnóstica-

dos com depressão maior e mostraram que a religiosidade intrínseca estava relacionada a menor tempo para remissão de depressão<sup>24</sup>, resultado compatível com outro estudo de 2007, em que pacientes com maior envolvimento religioso comunitário tiveram remissões mais rápidas do transtorno depressivo<sup>25</sup>.

Recentemente, publicamos no *Journal of Rehabilitation Medicine*<sup>26</sup> um estudo brasileiro sobre o impacto da religiosidade em idosos em reabilitação, no qual encontramos que a maior religiosidade autorreferida (importância que a religiosidade possui na vida da pessoa) esteve associada à menor pontuação na escala de depressão e de dor, maior qualidade de vida e melhor cognição.

Esses resultados também se estendem para outros estudos que demonstram correlações com menores prevalências de ansiedade, tentativas de suicídios e uso de drogas<sup>27</sup>.

### INFLUÊNCIA DA ESPIRITUALIDADE EM PACIENTES NEFROLÓGICOS

Tendo em vista as evidências científicas em pacientes não nefropatas, optamos em 2010 em conduzir um estudo envolvendo dois centros de diálise em São Paulo, Brasil<sup>28</sup> (que será mostrado mais adiante), e uma revisão sobre o assunto<sup>14</sup>.

Para discussão mais aprofundada sobre os trabalhos compilados sobre R/E em pacientes dialíticos, sugerimos a leitura do artigo: “Espiritualidade no paciente em diálise: o nefrologista deve abordar?”<sup>14</sup>.

Diversos estudos sobre R/E têm sido vinculados em pacientes nefrológicos. Em 2007, editorial realizado por Finkelstein *et al*<sup>29</sup> para a revista *Nephrology Dialysis Transplantation* teve como tema central a relação entre espiritualidade, qualidade de vida e paciente em diálise. Os autores colocam em seu editorial que “a relação entre qualidade de vida e espiritualidade certamente necessita ser explorada com mais detalhes, visto ser tão difícil conseguir um impacto positivo na qualidade de vida de pacientes em diálise” e terminam o editorial questionando: “Não parece ser razoável então explorar o papel da espiritualidade na coordenação e suporte ao cuidado desses pacientes?”.

Em 2002, Patel *et al*<sup>30</sup> realizaram estudo na George Washington University abordando 53 pacientes em hemodiálise e constataram associação direta entre percepção da importância da fé (espiritualidade) e frequência religiosa (envolvimento religioso) com suporte social, forma de lidar com a doença e qualidade de vida e inversa com depressão. Na mesma instituição, no ano seguinte, foi realizado um estudo multicêntrico com 165 pacientes dialíticos mostrando associação direta entre crenças espirituais (utilizando a Escala de Crenças Espirituais), qualidade de vida e satisfação com a vida<sup>31</sup>. Por meio desses estudos foram avaliados também os parâmetros clínicos dos pacientes e não foram encontradas diferenças estatísticas.

Estudo conduzido por O’Brien<sup>32</sup> demonstrou que a autopercepção da importância da fé religiosa esteve as-

sociada com ajustamento em pacientes com doença renal em estágio terminal, estando diretamente relacionada ao comportamento perante a doença e inversamente relacionada à alienação.

Seguindo os estudos em pacientes sob terapia renal substitutiva, Berman *et al*<sup>33</sup> publicaram, em 2004, estudo em um centro na Filadélfia (Estados Unidos), no qual, dos 74 pacientes envolvidos, aqueles com altos valores na escala de religiosidade intrínseca (aspecto que faz parte do indivíduo realmente religioso, que internaliza sua fé e suas crenças na vida diária) apresentavam alta satisfação de vida e aqueles com altos valores na escala de religiosidade organizacional (frequência religiosa) tinham mais satisfação para com os cuidados médicos.

Em 2010, Davison Ihangri<sup>34</sup> avaliaram 253 pacientes em estágios 4 e 5 da DRC e encontraram forte correlação positiva entre a escala de espiritualidade (bem-estar existencial) com qualidade de vida. Esse resultado foi semelhante ao encontrado por nosso grupo avaliando pacientes dialíticos brasileiros<sup>28</sup>.

A relação entre preferências quanto às medidas suportivas no fim da vida para pacientes dialíticos e espiritualidade também foi avaliada em estudo de 2009<sup>35</sup>. Segundo o estudo, os pacientes que gostariam de medidas suportivas para quadros terminais ou demenciais avançados tinham menor bem-estar espiritual e consideravam aceitáveis condutas invasivas para mantê-los com vida.

Um único estudo, realizado em 2008<sup>36</sup>, procurou estabelecer a associação entre espiritualidade e mortalidade em pacientes em hemodiálise. Como conclusão, os autores apontam que valores altos na escala de espiritualidade (mas não das outras variáveis religiosas) estiveram relacionados com maior sobrevida dos participantes do estudo, tendo interferência do suporte social.

No Brasil, ainda são poucos os estudos que abordaram essa temática. O estudo realizado por nosso grupo está apresentado neste capítulo: “Experiência do estudo brasileiro SALUD”.

Em 2009, Paula *et al*<sup>37</sup> realizaram um estudo qualitativo avaliando as famílias de crianças em diálise peritoneal e a descrição de manifestações de espiritualidade e religiosidade. Os autores caracterizam a religião como fornecendo “conforto aos membros da família, sendo também uma forma de apoio” e declaram que “a espiritualidade e a religião se mostraram como uma influência positiva no comportamento dos pais de crianças com doenças crônicas. Os familiares buscam na figura divina a sensação de paz e tranquilidade”.

Da mesma forma, em 2010 Chaves *et al*<sup>38</sup> avaliaram 120 pacientes em diálise e encontraram que 27,5% dos pacientes possuíam o diagnóstico de enfermagem “espiritualidade prejudicada”. Esse diagnóstico consiste nas seguintes características: a) apresentar distúrbio ou preocupação em relação ao sistema de crenças e/ou a Deus; b) expressar raiva de Deus; c) expressar falta de significado/propósito na vida; d) ser incapaz de experimentar transcendência; e) expressar alienação ou isolamento; f)

questionar sofrimento; e g) expressar falta de serenidade. Nesse mesmo estudo, porém em outra análise<sup>39</sup>, os pesquisadores encontraram que, ao serem questionados sobre a crença religiosa e sua prática, 72,8% dos pacientes dialíticos responderam que participavam das atividades religiosas relacionadas à sua crença, 23,3% não participavam e 4,2% não responderam. Quanto à importância da religião na vida destes pacientes; 51,7% consideraram muito importante, 23,3% importante, 16,7% importante e 8,3% não importante. Outro estudo<sup>40</sup>, que validou a Escala de Pinto e Pais-Ribeiro para a língua portuguesa, avaliou 52 pacientes em diálise e obteve que 61,5% responderam ser “muito importante” sua religiosidade, 34,6% responderam ser “importante” e apenas 3,8% responderam “não ser importante”.

### POR QUE INCLUIR A ESPIRITUALIDADE NOS PACIENTES NEFROLÓGICOS?

Talvez essa seja uma das perguntas mais realizadas pelos médicos e profissionais de saúde em geral. Colocamos a seguir algumas justificativas para realizar tal abordagem (Quadro 2.2):

- Atividades e crenças religiosas estão relacionadas à melhor saúde e qualidade de vida: como pudemos ver até agora, diversos estudos mostram a íntima relação entre R/E e desfechos de saúde em geral, assim como desfechos de saúde em pacientes nefrológicos, como qualidade de vida<sup>28,30,31,33,34</sup>, suporte social<sup>30</sup>, modo de lidar com a doença<sup>30,32</sup>, menor prevalência de depressão<sup>28,30</sup>, maior satisfação com os cuidados médicos<sup>33</sup>.
- Muitos pacientes gostariam que os médicos abordassem sobre a espiritualidade: Ehman *et al*<sup>41</sup> avaliaram a aceitação dos pacientes ao se incluir uma questão sobre crenças espirituais na anamnese médica, 94% dos pacientes acreditavam que os médicos deveriam estar a par de suas crenças religiosas. Da mesma forma, McCord *et al*<sup>42</sup> encontraram que 83% dos 921 adultos avaliados em um estudo norte-americano gostariam de ser questionados sobre sua espiritualidade. Esse resultado é semelhante a um estudo conduzido em pacientes em reabilitação em que 87% dos pacientes gostariam que seus médicos abordassem esse assunto e somente 8,7% já haviam sido abordados<sup>26</sup>.
- Muitos pacientes são religiosos, e crenças religiosas os ajudam a lidar com muitos aspectos da vida: dados do censo demográfico realizado em 2000 mostram que parcela superior a 90% da população brasileira tem alguma denominação religiosa e grande parte da população brasileira tem alguma forma de expressão espiritual ou envolvimento religioso<sup>43</sup>. Esses dados são correlatos a um recente levantamento populacional nacional envolvendo 3.007 participantes de uma amostra representativa da população brasileira<sup>44</sup>. De acordo com o estudo, apenas 5% dos brasileiros declararam não ter religião, 83% consideraram a religião muito importante para sua vida e 37% frequentavam algum serviço religioso pelo menos uma vez por semana. As filiações

**Quadro 2.2** – Por que abordar a espiritualidade do paciente nefrológico.

Atividades e crenças religiosas estão relacionadas à melhor saúde e qualidade de vida
Muitos pacientes gostariam que os médicos abordassem sobre a espiritualidade
Muitos pacientes são religiosos, e crenças religiosas os ajudam a lidar com muitos aspectos da vida
Crenças religiosas influenciam decisões médicas, especialmente quando os pacientes estão seriamente doentes
Médicos falando sobre necessidades espirituais têm raízes na longa história entre religião, medicina e assistência à saúde

religiosas mais frequentes foram Catolicismo (68%), Protestante/Evangélica (23%) e Espiritismo Kardecista (2,5%).

- Crenças religiosas influenciam decisões médicas, especialmente quando os pacientes estão seriamente doentes: isso ocorre com certa frequência em pacientes com estágio avançado da doença renal, no que diz respeito às decisões éticas do fim da vida<sup>35</sup>.
- Médicos falando sobre necessidades espirituais têm raízes na longa história entre religião, medicina e assistência à saúde: A ligação entre religião e Medicina faz-se desde os tempos mais remotos<sup>16</sup>, passando por egípcios, gregos e Idade Média. Sendo na verdade um resgate de uma medicina menos mecanicista e mais humanizada.

### COMO INCLUIR A ESPIRITUALIDADE NOS PACIENTES NEFROLÓGICOS?

Não existe uma só forma de abordar a espiritualidade, assim como não há uma forma correta. Muitas vezes, sua abordagem faz-se de forma natural e tranquila, o que depende das próprias heranças culturais de cada médico<sup>16</sup>.

Entretanto, pesquisadores têm criado formas de facilitar a abordagem da espiritualidade para os médicos que ainda possuem dificuldades com o tema. Esses instrumentos servem de norteador para a obtenção da história espiritual. Podemos citar alguns exemplos de instrumentos como: HOPE<sup>45</sup>, CSI-MEMO<sup>46</sup> e FICA<sup>47</sup>. Para mais detalhes sobre esses questionários, conduzimos os leitores às referências colocadas, ao artigo “Espiritualidade na prática clínica: O que o clínico deve saber?”<sup>16</sup> e ao livro “Espiritualidade no cuidado com o paciente”<sup>48</sup>.

Para exemplificar no paciente em diálise, vamos trazer trechos da história espiritual FICA<sup>47</sup> com um paciente fictício (Quadro 2.3).

### EXPERIÊNCIA DO ESTUDO BRASILEIRO SALUD

O estudo brasileiro SALUD (*Spirituality and Life Under Dialysis*) foi realizado por meio de uma parceria do Hospital Beneficência Portuguesa, Unidade de Nefrologia de Osasco – UNASCO e a Associação Médico-Espírita de São Paulo. Os resultados parciais desse estudo foram



Quadro 2.3 – Exemplo da aplicação do questionário FICA em paciente dialítico.

<p>F Fé/crença</p>	<p>Maria: Eu estou me sentindo muito triste com isso, pois não sei o que acontecerá comigo.  Médico: É normal você se sentir triste por precisar de diálise. Você já conversou com alguém sobre isso?  Maria: Com alguns amigos, mas eu não quero preocupá-los muito. Já minha irmã, está se recuperando de uma cirurgia, não quero assustá-la.  Médico: Você tem uma <b>crença pessoal</b> que lhe ajuda a enfrentar dificuldades como essa de agora?  Maria: Sim, eu sou católica.</p>
<p>I Importância ou Influência</p>	<p>Médico: E isso é <b>importante</b> para você?  Maria: Sim, por toda minha vida eu rezo. E eu uso este escapulário para proteger-me.  Médico: E isso lhe ajuda a lidar com seu problema atual?  Maria: Sim. Mas por vezes, eu sinto dificuldade em rezar sozinha atualmente.</p>
<p>C Comunidade</p>	<p>Médico: Você pertence a alguma <b>comunidade religiosa ou espiritual</b>?  Maria: Sim, eu vou para igreja toda semana.  Médico: Você conversa com alguém de sua igreja sobre seus sentimentos?  Maria: Eu converso com o padre, nós rezamos juntos. Eu disse para ele que estou me preparando para minha morte.</p>
<p>A Ação no tratamento</p>	<p>Médico: Parece que você confia muito nele, como alguém com quem pode dividir suas dores.  Maria: Sim, ele é muito gentil e atencioso.  Médico: Acredito que isso está sendo muito bom para a senhora. Saiba que também estarei aqui para quaisquer problemas. Poderemos <b>conversar melhor sobre esses assuntos</b> na próxima consulta.</p>

apresentados no XV Congresso Paulista de Nefrologia (2009) e no XXV Congresso Brasileiro de Nefrologia. Para os resultados finais, publicamos o artigo “Espiritualidade no paciente em diálise: o nefrologista deve abordar?”<sup>14</sup> no *Jornal Brasileiro de Nefrologia* (fazendo um resumo sobre os estudos disponíveis até 2010) e o artigo *Religiousness, mental health, and quality of life in Brazilian dialysis patients*<sup>28</sup> na *Revista Hemodialysis International*.

Nosso principal objetivo era mostrar aos nefrologistas brasileiros que a espiritualidade e a religiosidade eram importantes para seus pacientes, especialmente aqueles mais vulneráveis em decorrência do estágio final da doença renal crônica.

Nesse intuito, escolhemos dois centros grandes de diálise na Grande São Paulo para realizar a coleta dos dados. O objetivo do estudo foi identificar quais aspectos religiosos estavam associados com a saúde mental e qualidade de vida de pacientes dialíticos brasileiros. Para isso, foi realizado um estudo transversal por meio da aplicação de questionários que envolviam: dados sociodemográficos, religiosidade (usando a versão em português da escala de Práticas Religiosas Privadas e Sociais), qualidade de vida (WHOQOLbrev – *World Health Organization Quality of Life brief Scale Brief Version*), depressão e ansiedade (utilizando-se os inventários de Beck) e escala visual-analógica de dor.

Para a análise estatística, testamos a hipótese de que a religiosidade estaria associada (positiva ou negativamente) com depressão, ansiedade e qualidade de vida destes pacientes, mesmo controlando-se para fatores confundidores na regressão linear.

De um total de 205 pacientes, 133 (64,8%) participaram do estudo. Encontramos que 37,4% dos pacien-

tes frequentavam serviços religiosos pelo menos uma vez por semana, 82,3% rezavam todos os dias, 28,1% assistiam aos programas de televisão de cunho religioso pelo menos uma vez por semana e 25,8% liam literaturas religiosas (Bíblia, Evangelho, dentre outras) pelo menos uma vez por semana.

Setenta e três por cento dos pacientes em hemodiálise acreditavam que sua religiosidade havia aumentado nos últimos dez anos (a maioria atribuía esse aumento ao próprio crescimento pessoal) e 65,6% possuíam amigos da igreja. Quando questionados quanto à importância da religiosidade nas suas vidas e para recuperação, 63,1% e 55,8% acreditavam que sua religiosidade era muito importante, respectivamente. Somente 29,5% dos participantes já haviam sido questionados quanto a suas crenças por um médico e 55,6% gostariam que suas crenças espirituais ou religiosas fossem questionadas pelos nefrologistas.

No modelo ajustado para idade, estado civil, renda, saúde mental, dor e gênero, obtivemos os seguintes resultados: a) leitura religiosa esteve negativamente associada a sintomas depressivos ( $p < 0,001$ ); b) o domínio psicológico de qualidade de vida esteve positivamente associado com aumento na religiosidade do paciente nos últimos dez anos ( $p = 0,030$ ) e maior importância da religião na sua recuperação ( $p = 0,016$ ); c) o domínio ambiental de qualidade de vida positivamente esteve associado à maior importância da religião na recuperação do paciente ( $p = 0,032$ ). Nenhum aspecto religioso foi correlato aos sintomas ansiosos.

Como conclusão do estudo, a religiosidade foi relacionada a menores sintomas depressivos e melhor qualidade de vida em pacientes brasileiros em hemodiálise.

## CONCLUSÃO

Com este capítulo esperamos trazer um pouco da experiência dos autores diante das pesquisas, evidências e prática clínica da influência da espiritualidade e religiosidade na saúde mental e física dos pacientes e alertar para a valorização da dimensão integral (biopsicossocio-espiritual) do ser humano, para promover um tratamento mais integral aos seus pacientes e um resgate da humanidade na medicina.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coresh J, Astor BC, Greene T *et al.* Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
2. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo – dezembro/2001: centro de diálise no Brasil. In <http://www.nefrologiaonline.com.br/censocenso01.asp>.
3. Levey AS, Coresh J, Balk E *et al.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-147.
4. Smith DH, Gullion CM, Nichols G *et al.* Cost of medical care for chronic kidney disease and comorbidity among enrollees in a large HMO population. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1300-1306.
5. Kimmel PL. Psychosocial factors in adult end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: correlates and outcomes. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: S132-S140.
6. Shidler NR, Peterson RA, Kimmel PL. Quality of life and psychosocial relationships in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 557-566.
7. Almeida AM, Meleiro A. Revisão: Depressão e insuficiência renal crônica: uma revisão. *J Bras Nefrol* 2000; 22: 192-200.
8. Hedayati SS, Finkelstein FO. Epidemiology, diagnosis, and management of depression in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 741-752.
9. Hedayati SS, Bosworth HB, Briley LP *et al.* Death or hospitalization of patients on chronic hemodialysis is associated with a physician-based diagnosis of depression. *Kidney Int* 2008; 74: 930-936.
10. Koo JR, Yoon JY, Joo MH *et al.* Treatment of depression and effect of antidepressant treatment on nutritional status in chronic hemodialysis patients. *Am J Med Sci* 2005; 329: 1-5.
11. Cukor D, Coplan J, Brown C *et al.* Course of depression and anxiety diagnosis in patients treated with hemodialysis: a 16-month follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1752-1758.
12. Cohen SD, Sharma T, Acquaviva K *et al.* Social support and chronic kidney disease: an update. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14: 335-344.
13. Davison SN, Holley JL. Ethical issues in the care of vulnerable chronic kidney disease patients: the elderly, cognitively impaired, and those from different cultural backgrounds. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 177-185.
14. Lucchetti G, Almeida LGC, Granero AL. Spirituality for dialysis patients: should the nephrologist address? *J Bras Nefrologia* 2010; 32: 128-132.
15. Koenig HG, McCullough ME, Larson DB (eds). *Handbook of religion and health*. Oxford University Press: New York, 2001.
16. Lucchetti G, Granero AL, Bassi RM *et al.* Espiritualidade na prática clínica: o que o clínico deve saber. *Rev Bras Clin Med* 2010; 8: 154-158.
17. Sawatzky R, Ratner PA, Chiu L. A meta-analysis of the relationship between spirituality and quality of life. *Soc Indic Res* 2005; 72: 153-188.
18. McCullough ME, Hoyt WT, Larson DB *et al.* Religious involvement and mortality: a meta-analytic review. *Health Psychol* 2000; 19: 211-222.
19. Chida Y, Steptoe A, Powell LH. Religiosity/spirituality and mortality. *Psychother Psychosom* 2009; 78: 81-90.
20. Powell LH, Shahabi L, Thoresen CE. Religion and spirituality: Linkages to physical health. *Am Psychol* 2003; 58: 36-52.
21. Lucchetti G, Lucchetti ALG, Koenig HG. Impact of spirituality/religiosity on mortality: comparison with other health interventions. *EXPLORE: J Sci Heal* 2011; 7: 234-238.
22. Lucchetti G, Granero AL, Nobre F *et al.* Influência da religiosidade e espiritualidade na hipertensão arterial sistêmica. *Rev Bras Hipertens* 2010; 17: 186-188.
23. Lucchetti G, Lucchetti ALG, Avezum Jr A. Religiosidade, espiritualidade e doenças cardiovasculares. *Rev Bras Cardiol* 2011; 24: 55-57.
24. Koenig HG, George LK, Peterson BL. Religiosity and remission of depression in medically ill older patients. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 536-542.
25. Koenig HG. Religion and remission of depression in medical inpatients with heart failure/pulmonary disease. *J Nerv Ment Dis* 2007; 195: 389-395.
26. Lucchetti G, Lucchetti AGL, Badan-Neto AM *et al.* religiousness affects mental health, pain and quality of life in older people in an outpatient rehabilitation setting. *J Rehabil Med* 2011; 43: 316-322.
27. Braghetta CC, Lucchetti G, Leão FC *et al.* Aspectos éticos e legais da assistência religiosa em hospitais psiquiátricos; ethical and legal aspects of religious assistance in psychiatric hospitals. *Rev Psiquiatr Clin (São Paulo)* 2011; 38: 189-193.
28. Lucchetti G, Almeida LGC, Lucchetti ALG. Religiousness, mental health, and quality of life in Brazilian dialysis patients. *Hemodial Intern* 2011 [no prelo].
29. Finkelstein FO, West W, Gobin J *et al.* Spirituality, quality of life and the dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2432-2434.
30. Patel SS, Shah VS, Peterson RA *et al.* Psychosocial variables, quality of life, and religious beliefs in ESRD patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1013-1022.
31. 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.
32. O'Brien ME. Religious faith and adjustment to long-term hemodialysis. *J Religion Health* 1982; 21: 68-80.
33. Berman E, Merz JF, 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.
34. Davison SN, Jhangri GS. Existential and religious dimensions of spirituality and their relationship with health-related quality of life in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1969-1976.
35. Song MK, Hanson LC. Relationships between psychosocial-spiritual well-being and end-of-life preferences and values in African American dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 372-380.
36. Spinale J, Cohen SD, Khetpal P *et al.* Spirituality, social support, and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1620-1627.
37. Paula ES, Nascimento LC, Rocha SMM. Religião e espiritualidade: experiência de famílias de crianças com insuficiência renal crônica; religiosidad y espiritualidad: la experiencia de familias de niños con insuficiencia renal crónica; religion and spirituality: the experience of families of children with chronic renal failure. *Rev Bras Enferm* 2009; 62: 100-106.
38. Chaves ECL, de Carvalho EC, de Souza Terra F *et al.* Validação clínica de espiritualidade prejudicada em pacientes com doença renal crônica!. *Rev Lat-Am Enfermagem* 2010; 18: [9 telas].
39. Chaves ECL, de Carvalho EC, Beijo LA *et al.* Eficácia de diferentes instrumentos para a atribuição do diagnóstico de enfermagem. Sofrimento espiritual. *Rev Lati-Am Enfermagem* 2011; 19: [09 telas].

40. Chaves ECL, Carvalho EC, Dantas RAS *et al.* Validação da escala de espiritualidade de Pinto e Pais-Ribeiro em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise; validation of Pinto and Pais-Ribeiro's spirituality scale in patients with chronic renal insufficiency in hemodialysis. *Rev Enferm UFPE (on line)* 2010; 4: 715-721.
41. Ehman JW, Ott BB, Short TH *et al.* Do patients want physicians to inquire about their spiritual or religious beliefs if they become gravely ill? *Arc Intern Med* 1999; 159: 1803-1806.
42. McCord G, Gilchrist VJ, Grossman SD *et al.* Discussing spirituality with patients: a rational and ethical approach. *Ann Fam Med* 2004; 2: 356-361.
43. Almeida RD. Religião na metrópole paulista. *Rev Bras Ciências Sociais* 2004; 19: 15-27.
44. Moreira-Almeida A, Pinsky I, Zaleski M *et al.* Envolvimento religioso e fatores sociodemográficos: resultados de um levantamento nacional no Brasil. *Rev Psiquiat Clin* 2010; 37: 12-15.
45. Anandarajah G, Hight E. Spirituality and medical practice: using the HOPE questions as a practical tool for spiritual assessment. *Am Fam Physician* 2001; 63: 81-89.
46. Koenig HG. An 83-year-old woman with chronic illness and strong religious beliefs. *JAMA* 2002; 288: 487-493.
47. Puchalski C, Romer AL. Taking a spiritual history allows clinicians to understand patients more fully. *J Palliative Med* 2000; 3: 129-137.
48. Koenig HG. *Spirituality in patient care: Why, how, when, and what.* Templeton Press, 2007.



# 3

## QUALIDADE DE VIDA E DOENÇA RENAL AGUDA

Denise Pará Diniz  
Nestor Schor



A mortalidade em centros de terapia intensiva (CTI) vem reduzindo-se substancialmente, porém existem escassas avaliações referentes à sobrevida após a alta dos CTIs quando ocorreram eventos de insuficiência (ou lesão) renal aguda (LRA). A literatura existente com descrição da mortalidade em CTI, após a alta dessa unidade, constata índices ainda elevados em vários trabalhos<sup>1,2</sup>. Kresse *et al*<sup>3</sup> estudaram retrospectivamente mortalidade em longo prazo e encontraram taxas de mortalidade, em geral, de 60 a 79% em um período de 18 e 36 meses, respectivamente. Entretanto, Moraes *et al*<sup>4</sup> observaram mortalidade de 50% após 30 meses da alta do CTI, números muito expressivos e preocupantes.

Outros estudos, como o de Hamel *et al*<sup>5</sup> observaram que, após seis meses da alta do CTI, as taxas de mortalidade variavam de 47 a 60%, dependendo do tipo de doença estudado. Entretanto, Cabral *et al*<sup>6</sup> observaram que a mortalidade foi em torno de 15% em menos de 6 meses após a alta hospitalar, 6% entre 6 e 12 meses e 3% entre 12 e 24 meses, semelhante aos dados apresentados em outros estudos.

Interessante observarmos o trabalho de Bagshaw *et al*<sup>7</sup>. Esses autores observaram que a mortalidade após a alta do CTI se relacionava ao grau de lesão renal que os pacientes apresentavam durante a doença crítica aguda.

Sendo assim, após revisão de literatura, constatamos que os resultados não são conclusivos, mas que possuem um denominador comum: elevados índices de mortalidade em CTI e também elevada morbimortalidade após a recuperação e alta hospitalar quando ocorreu o evento de LRA. Considerando que a maioria dos pacientes recebe alta hospitalar com critérios clínicos de recuperação total ou parcial da função renal, a LRA passa a ser um

biomarcador de mau prognóstico de sobrevida, sugerindo que as comorbidades, em especial as crônicas, ao não serem resolvidas, seriam as responsáveis pela elevada morbimortalidade. Este conceito, ainda não totalmente esclarecido, deve ser investigado para as devidas prevenções que devem acompanhar a pós-alta hospitalar de pacientes que apresentaram episódio de LRA.

Por outro lado, o aumento da expectativa de vida no Brasil tem-se elevado. Em três décadas, a expectativa de vida do brasileiro aumentou em 11 anos<sup>8</sup>. Foi registrada em 2011, uma expectativa de vida de 73,5 anos.

Além disso, em 2011, o Brasil aparece como o 84º colocado no *ranking* do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) em 2011, divulgado pelo *Pnud* da Organização das Nações Unidas (ONU). Na comparação com 2010, o Brasil subiu mais uma posição. Deve-se notar que desde a criação do IDH, em 1980, o Brasil registra evolução progressiva deste índice.

A expectativa de vida em pacientes de maior faixa etária vem motivando estudos para entender melhor as doenças de elevada morbimortalidade, como a lesão renal aguda (LRA), a qual apresenta elevadas taxas de mortalidade, tanto no Brasil como no exterior<sup>2</sup>.

Apesar do substancial avanço no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da LRA, bem como nos avanços terapêuticos, os índices de mortalidade ainda continuam excessivamente elevados.

Estudos que tiveram como objetivo determinar a incidência e mortalidade de portadores de LRA internados em hospitais nos Estados Unidos constataram que ela apresenta taxa de mortalidade que pode variar de 36 a 86%, dependendo do seu local de origem. Essa taxa chega a ser de 75% em 3 meses pós-evento, sendo que o

óbito é 8 vezes mais frequente em pacientes com alguma complicação extrarrenal quando comparados com os não complicados<sup>9</sup>.

Sendo assim, constatamos que LRA, por ter consequências tão graves, necessita que desde o diagnóstico e, posteriormente, durante a evolução da doença deva incluir novos indicadores, dentre eles a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).

QVRS é um indicador que tem sido utilizado em associação a várias doenças que costumam apresentar taxas elevadas de mortalidade, morbidades e outras consequências individuais dessas doenças<sup>4,10-12</sup>.

Em função dessas constatações, decidimos estudar parâmetros multidimensionais que possam estar influenciando estas elevadas taxas de morbimortalidade pós-LRA.

## ESTE CAPÍTULO POSSUI COMO OBJETIVOS

1. Discorrer sobre princípios gerais de qualidade de vida relacionada à saúde.
2. Relatar estudos de qualidade de vida em Nefrologia.
3. Focalizar estudos que associam qualidade de vida e lesão renal aguda.

### QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA A SAÚDE (QVRS)

Os determinantes nos cuidados em saúde, atualmente, constata a intrínseca relação entre condições de saúde geral e qualidade de vida. Por meio da introdução e práticas de *promoção da saúde* como estratégia básica para a assistência em centros de saúde de referência, esse conceito foi definido, tomando como base na concepção atual do que se consideram os determinantes da saúde: 1. o estilo de vida; 2. os avanços da biologia humana; 3. o ambiente físico e social; e 4; serviços de saúde<sup>13</sup>.

Podemos constatar que esse conceito abrange o ser humano como um ser que possui seus aspectos físicos, psíquicos e sociais, funcionando sempre de forma dinâmica e integrada, sendo que é o estilo de vida um dos responsáveis direto pelo enfrentamento e adaptação ao diagnóstico e tratamento.

Todos os domínios a que se refere esse conceito se remetem a um indicador que atualmente, na comunidade científica, aparece associado a: índices de mortalidade, comorbidades, internações e custos na área da saúde, compondo o conceito de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).

A medida de QVRS é um fenômeno emergente na literatura médica, porém já conhecido há mais de três décadas. Atualmente, boa parte das pesquisas abrange este fenômeno e concentra-se na complexidade, na comparação com os indicadores clínicos habituais e no entendimento sobre sua utilidade, especialmente na prática médica<sup>10</sup>.

QVRS refere-se a um método utilizado para avaliar os domínios da vida, tendo como referência sua percepção e não deve ser confundida com *padrão de vida*, uma

medida que quantifica a qualidade e quantidade de bens e serviços disponíveis. Um dos maiores avanços na área da saúde tem sido o reconhecimento da importância *da percepção do paciente em relação à sua doença*, de acordo com sua própria *óptica*. Uma série de estudos indicam que a saúde percebida se associa de maneira independente com os diagnósticos clínicos e outros fatores de risco, como a mortalidade em médio prazo (entre 6 e 9 anos)<sup>14-16</sup>.

Além disso, a monitorização da qualidade das medidas empregadas recebe atenção prioritária. Isto é verificado não apenas medindo a qualidade do serviço de saúde prestado, mas também restaurando a função e prevenindo incapacidade funcional<sup>14</sup>.

Esse indicador, que há muito tempo vem sendo estudado em associação com a área da saúde, recebeu da *Organização Mundial da Saúde* a seguinte definição: "Qualidade de Vida relacionada à Saúde é a *percepção do indivíduo* de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais vive e em relação aos seus *objetivos, expectativas, padrões e preocupações*".

Em função de programas preventivos e terapêuticos, os cuidados em saúde têm considerado, atualmente, indicadores subjetivos, além de medidas objetivas clínicas para interpretação de resultados, tais como comorbidades e mortalidade<sup>12,14</sup>. Dentre esses, os que avaliam, analisam e correlacionam qualidade de vida com hospitalizações, comorbidades e mortalidade de pacientes portadores de doenças crônicas e agudas têm recebido, frequentemente, atenção e consideração em função das associações descobertas entre esses parâmetros<sup>12,14</sup>.

QVRS passou a ser um indicador nos julgamentos clínicos de doenças específicas. Esse parâmetro inclui avaliação do impacto físico e psicossocial que as doenças, disfunções e/ou incapacidades podem acarretar para as pessoas acometidas, permitindo melhor conhecimento do paciente, de sua adaptação à doença e adesão ao tratamento. Nesses casos, a compreensão sobre a QV do paciente incorpora-se ao trabalho do dia a dia dos serviços, influenciando decisões e condutas terapêuticas das equipes de saúde.

Segundo vários autores, tem crescido a importância dos níveis de QVRS, como fator prognóstico de desfechos clínicos insatisfatórios, tais como, mortalidade, número de internações, falta de adesão à terapia hemodialítica<sup>17</sup>.

Na área da Nefrologia, especialmente, os especialistas que prestam assistência aos doentes renais crônicos têm-se dedicado a pesquisas que envolvem esse indicador (QVRS)<sup>18</sup>.

### QUALIDADE DE VIDA EM NEFROLOGIA

São muitos os estudos que se dedicaram a avaliar QVRS a pacientes renais crônicos. Muitos deles se dedicam especificamente à pacientes em diálise e transplante renal, analisando a postura diante do diagnóstico e tratamento, psicopatologias associadas como depressão, ansiedade, desesperança e, ainda, possíveis casos de morbidade psiquiátrica<sup>18-21</sup>.

Esses estudos em doenças renais crônicas têm demonstrado a importância dos fatores étnicos, ambientais, socioeconômicos e psíquicos, modulando a progressão da doença, suas complicações e o prognóstico.

Comprovadamente, estresse, ansiedade e depressão podem estar associados ao surgimento de doenças, lesões teciduais e celulares. Alguns autores apontaram que essas condições podem levar a repercussões renais tais como a manutenção dos níveis pressóricos elevados e a associação com a presença de cálculos no sistema urinário, entre outras manifestações.

Sendo assim, tornou-se imprescindível o estudo da integração dos mecanismos neuropsicofisiológicos associados aos diagnósticos, no caso, nefrológicos.

Nosso Serviço tem-se voltado para a associação e evolução das doenças renais (crônicas e agudas) e QVRS, em seus vários domínios. Avaliamos e analisamos, além de QVRS de pacientes com várias doenças renais, seus familiares e profissionais presentes em centros de Nefrologia. Avaliação e tratamento interdisciplinar de diagnósticos diferenciais, tais como ansiedade, depressão, ideação suicida, morbidade psiquiátrica e estresse em doenças renais crônicas e agudas, têm sido realizados<sup>10,18-21</sup>.

Constatamos a semelhança com estudos no Brasil e no exterior, entre escores apresentados por pacientes renais crônicos e as variáveis, tais como tempo de doença, tempo de tratamento, tipo de tratamento, atividade laboral, gênero, estado civil e tipo de doador. Detectamos diferenças significativas entre os grupos em hemodiálise e transplantados<sup>18,22</sup>.

Torna-se relevante destacarmos que, embora este seja um campo de estudo relativamente novo, vários autores têm focado sua atenção na associação dos aspectos fisiológicos, socioambientais e psíquicos, domínios de QVRS, predominantemente com as doenças renais crônicas.

Entretanto, poucos são os trabalhos que demonstram a associação entre aparecimento e evolução das doenças renais agudas e domínios de QVRS. Constatamos também que são mais escassos, ainda, os estudos que analisam QVRS e diagnóstico e/ou evolução de LRA.

## QUALIDADE DE VIDA E LESÃO RENAL AGUDA

Em revisão realizada, pudemos constatar que considerável atenção tem sido dada aos trabalhos que buscam explicações para os índices de mortalidade que acompanham LRA, tais como a influência dos distintos tratamentos dialíticos, sem se levar em conta que aspectos subjetivos podem estar associados ao diagnóstico e à evolução da doença<sup>23,24</sup>.

Entretanto, ao revisarmos a literatura, constatamos que os escassos estudos que objetivam a análise da influência dos parâmetros subjetivos e multidimensionais, possuem conclusões semelhantes.

Esses trabalhos relatam considerável proporção de pacientes que ao sobreviverem a episódios graves de LRA, apresentam escores dos domínios de qualidade de vida extremamente reduzidos, em relação à população geral<sup>15,25-29</sup>.

Realizamos pelo Setor de Psicologia na Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal do Estado de São Paulo um estudo de coorte observacional prospectivo, do tipo caso-controle, em pacientes assistidos em unidades intensivas e semi-intensivas de dois hospitais: Hospital São Paulo (HSP) e Hospital do Servidor Público do Estado (HSPE).

Estes dois Serviços apresentam características distintas, apesar de ambos serem qualificados como hospitais públicos, o que enriquecem a pesquisa já que no HSP a população assistida é geral, com predomínio de baixa classe social, assistida pelos SUS, enquanto a população do HSPE, de faixa etária mais elevada, são funcionários públicos ou seus familiares com estrutura socioeconômica mais diferenciada.

Nosso objetivo geral consistiu em avaliar *qualidade de vida* de portadores de LRA, que necessitam de cuidados em unidades intensivas e semi-intensivas, usuários de dois hospitais públicos. Nossos casos eram pacientes com LRA internados em centros de terapia intensiva ou semi-intensiva, que necessitassem ou não de terapia renal substitutiva. O grupo controle foi constituído por pacientes sem LRA, não portadores de nenhuma doença renal e que necessitaram de tratamento nas mesmas unidades de terapia intensiva ou semi-intensiva desses hospitais públicos, em consequência de *outras doenças agudas*. Casos e controles foram pareados por gênero e idade.

A QVRS foi avaliada através da versão em português do *Medical Outcomes Study: 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)*. Identificamos 579 pacientes (311 casos e 268 controles) desde o momento do diagnóstico. Entretanto, como a mortalidade foi elevada, 374 pacientes (156 casos e 218 controles) foram submetidos somente à primeira aplicação do SF-36. Pareamos 284 pacientes (142 casos e 142 controles) e o conjunto de dados obtidos até o momento, nos permitiu verificar:

- *Elevadas taxas de mortalidade* em pacientes com LRA quando comparados com pacientes (controles) assistidos nas mesmas CTIs, portadores de outras doenças (75,6% dos casos e 24,4% dos controles foram a óbito –  $p < 0,001$ ).
- *Índices de QVRS reduzidos* de forma *significativa* nos casos quando comparados aos controles, especificamente nos domínios: *vitalidade* (0,004), *estado geral de saúde* (0,007) e *saúde mental* (0,016).

Constatamos nesse estudo, ainda, a influência de variáveis para a ocorrência de óbitos, tais como:

- Faixa etária agrupada ( $p = 0,014$ ) e nível socioeconômico ( $p < 0,001$ ), em que observou-se maior porcentagem de óbitos nas classes menos favorecidas: C, D e E, e entre os pacientes mais idosos (acima de 60 anos de idade).
- Existe relação significativa entre óbito e tempo de internação no hospital ( $p < 0,001$ ) e na UTI ( $p < 0,001$ ). Os pacientes que foram a óbito permaneceram, em média, um tempo significativamente maior tanto no hospital quanto na UTI.



Realizamos, também, um estudo longitudinal, com avaliações posteriores a essa primeira, após 3, 6 e 12 meses. O conjunto de dados obtidos permitiu verificar que morre mais casos do que controles, de forma significativa ( $p = 0,002$ ). Quando analisamos a associação entre sobrevivência e qualidade de vida, pudemos constatar que a porcentagem de óbitos é maior, de forma significativa, entre casos que possuem domínios com níveis mais reduzidos do que entre os controles que possuem domínios mais baixos em capacidade funcional e aspecto físico.

Estudos referentes à QVRS de pacientes assistidos em CTI demonstram, em concordância com nosso estudo, associação entre diagnóstico de LRA e baixos índices de qualidade de vida para esses pacientes<sup>25-30</sup>.

Esses trabalhos, ao concluírem pela associação entre LRA e baixos níveis de QVRS, sugerem que no futuro possam ser avaliados e analisados outros parâmetros multidimensionais, além dos marcadores biológicos que possam influenciar a fisiologia renal e estar associadas ao aparecimento e sobrevivência de LRA, tais como níveis nos domínios de qualidade de vida, aspectos psíquicos, emocionais e cognitivos.

Futuros estudos e intervenções clínicas que incluam o impacto da qualidade de vida em pacientes com LRA, bem como estratégias interdisciplinares para assistência poderão fornecer mais esclarecimentos da associação entre esse indicador (QVRS) e LRA e melhor assistência a esses pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brown JR, McCullough PA, Splaine ME *et al.* How do centres begin the process to prevent contrast-induced acute kidney injury: a report from a new regional collaborative. *BMJ Qual Saf* 2012; 21: 54-62.
2. Bagshaw SM, Wald R. Advances in diagnosis and estimating disease prognosis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 70-71.
3. Kresse S, Schlee H, Deuber HJ *et al.* Influence of renal replacement therapy on outcome of patients with acute renal failure. *Kidney Int Suppl* 1999; 72: S75-S83.
4. Moraes RS, Fonseca MLF, Leoni CBR. Mortalidade em UTI, fatores associados e avaliação do estado funcional após a alta hospitalar. *Rev Bras Ter Intensiva* 2005; 17: 80-84.
5. 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.
6. Cabral CR, Teixeira C, Oliveira RP *et al.* Avaliação da mortalidade e qualidade de vida dois anos após a alta do CTI: dados preliminares de uma coorte prospectiva. *Rev Bras Ter Intens* 2009; 21: 18-24.
7. Bagshaw SM, Mortis G, Doig CJ *et al.* One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: a population-based assessment. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 402-409.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Diretoria de Pesquisas. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas completas de mortalidade - 2010 em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2010/default.shtm>
9. Boim MA, Santos OFP, Schor N. Insuficiência renal aguda. In Ajzen H, Schor N (eds.). *Nefrologia – Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina*. Editora Manole: São Paulo, 2005, pp 275-288.
10. Diniz DHMP, Schor N (eds.). *Qualidade de Vida - Guia de Medicina da Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina (UNIFESP- EPM)*. Editora Manole: São Paulo, 2005.
11. Hofhuis JG, Spronk PE, van Stel HF *et al.* The impact of critical illness on perceived health-related quality of life during ICU treatment, hospital stay, and after hospital discharge: a long-term follow-up study. *Chest* 2008; 133: 377-385. Comment in: *Chest* 2008; 133: 339-341.
12. Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Outcome and quality of life of patients with acute kidney injury after major surgery. *Nefrologia*. 2009; 29: 404-414.
13. Minayo MCS, Hartz ZMA, Buss PM. Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. *Cien Saude Colet* 2000; 5: 7-18.
14. Belasco AGS, Sesso RCC. Qualidade de vida: princípios, focos de estudo e intervenções. In Diniz DHMP, Schor N (eds.). *Qualidade de Vida - Guia de Medicina da Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina (UNIFESP- EPM)*. Editora Manole: São Paulo, 2005, pp 1-10.
15. Abelha FJ, Santos CC, Maia PC *et al.* Quality of life after stay in surgical intensive care unit. *BMC Anesthesiol* 2007; 7: 8.
16. Conlon N, O'Brien B, Herbison GP, Marsh B. Long-term functional outcome and performance status after intensive care unit re-admission: a prospective survey. *Br J Anaesth* 2008; 100: 219-223.
17. Giniéri-Coccosis M, Theofilou P, Synodinou C *et al.* Quality of life, mental health and health beliefs in haemodialysis and peritoneal dialysis patients: investigating differences in early and later years of current treatment. *BMC Nephrol* 2008; 9: 14.
18. Diniz DHMP, Schor N. Psiconefrologia: humanização e qualidade de vida. In Diniz DHMP, Schor N (eds.). *Qualidade de Vida - Guia de Medicina da Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina (UNIFESP- EPM)*. Editora Manole: São Paulo, 2005, pp 35-54.
19. Diniz DHMP, Schor N, Blay SL. Stressful life events and painful recurrent colic of renal lithiasis. *J Urol* 2006; 176: 2483-2487.
20. Diniz DHMP, Blay SL, Schor N. Quality of life of patients with nephrolithiasis and recurrent painful renal colic. *Nephron Clin Pract* 2007; 106: C91-C97.
21. Diniz DHMP, Blay SL, Schor N. Anxiety and depression symptoms in recurrent painful colic of renal lithiasis. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 949-955.
22. Andrade LGM, Gabriel DP, Martin LC *et al.* Sobrevida em hemodiálise no Hospital de Botucatu – UNESP: comparação entre a primeira e a segunda metades da década de 90. *J Bras Nefrol* 2005; 27: 1-7.
23. Druml W. Long term prognosis of patients with acute renal failure: is intensive care worth it? *Intensive Care Med* 2005; 31:1145-1147.
24. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005; 118: 827-832.
25. Ahlström A, Tallgren M, Peltonen S *et al.* Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1222-1228.
26. Rimachi R, Vincent JL, Brimioulle ES. Survival and quality of life after prolonged intensive care unit stay. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35: 62-67.
27. Fildissis G, Zidianakis V, Tsigou E *et al.* Quality of life outcome of critical care survivors eighteen months after discharge from intensive care. *Croat Med J* 2007; 48: 814-821.
28. Hough CL, Curtis JR. Long-term sequelae of critical illness: memories and health-related quality of life. *Crit Care* 2005; 9: 145-146.
29. García Lizana F, Peres Bota D, De Cubber M, Vincent JL. Long-term outcome in ICU patients: what about quality of life? *Intensive Care Med* 2003; 29: 1286-1293.

## PREVENÇÃO DAS DOENÇAS RENAIIS: DO PRÉ-NATAL À TERCEIRA IDADE

Gianna Mastroianni Kirsztajn  
Jorge Reis Almeida  
Edison Souza



### INTRODUÇÃO

Os recursos usualmente disponíveis para a prevenção da doença renal crônica (DRC) são apenas parcialmente capazes de impedir seu desenvolvimento e estão baseados de modo geral, no diagnóstico precoce, para melhorar o prognóstico das pessoas acometidas, embora em grande parte limitados à redução da velocidade de progressão da doença.

É possível que parte desse problema resida na seleção do “momento” em que devem ser iniciadas as medidas preventivas. Neste capítulo, apresentamos diferentes pontos ao longo da vida em que se pode ou se deve atuar na prevenção das doenças renais, desde o período pré-natal até a terceira idade.

### ANTES DA CONCEPÇÃO

Considerando o crescimento epidêmico da obesidade em nossos dias e a relação entre o índice de massa corporal antes da gravidez e o aumento do risco de desenvolver doença renal por parte da prole, tem-se sugerido que a prevenção da DRC deveria começar antes da gravidez, por meio do controle de peso antes da gestação<sup>1</sup>. Vale ressaltar que já se demonstrou que a hiperglicemia da mãe durante a gravidez aumenta o risco renal na prole<sup>2</sup>.

Existem medidas gerais como a administração rotineira de ácido fólico para a mulher que planeja engravidar<sup>3</sup>, que também pode ser considerada, em uma visão eminentemente preventiva, um recurso para evitar o desenvolvimento de doença renal, e será discutida mais adiante.

Vale enfatizar também a importância do planejamento familiar nesta etapa, especialmente quando os pais estão cientes da existência de casos de doença renal de

natureza hereditária entre os parentes consanguíneos ou se os pais são aparentados. Neste contexto, são doenças particularmente preocupantes e podem ser citadas como exemplo, por seu potencial de progressão para DRC estágio 5, a doença renal policística e glomerulopatias, como a doença de Alport e a glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) familiar<sup>4</sup>.

### CONCEPÇÃO

Na década de 1980, desenvolveu-se a teoria conhecida como *programming* sobre a origem das doenças crônicas degenerativas da vida adulta<sup>5</sup>, como hipertensão arterial, diabetes e doenças coronarianas. Segundo Barker, o feto seria programado intraútero, principalmente por fatores nutricionais, que influenciariam o metabolismo e a fisiologia desse indivíduo por toda a vida. Durante os períodos mais importantes do desenvolvimento fetal, determinados eventos intercorrentes poderiam gerar modificações nos padrões de crescimento pré e pós-natal, alterando a morfologia e/ou função de vários órgãos ou tecidos. Entre as consequências imediatas, podem-se citar o baixo peso ao nascer e, a longo prazo, o surgimento de doenças na vida adulta.

Modelos experimentais comprovam tal hipótese. Alguns deles estão relacionados ao desenvolvimento de hipertensão arterial em uma visão mais abrangente de doença renal como a ingestão de sal no período perinatal (período que vai desde a gestação até a lactação) e a exposição fetal a glicocorticoides, assim como a hipótese de que a ingestão proteica nas fases iniciais da vida pode ter consequências sobre o volume renal e sua função<sup>6</sup>. Nesse último, entende-se que o suprimento de proteínas pode variar amplamente durante os primeiros meses de vida, promovendo, assim, diferentes padrões de crescimento

renal e possivelmente afetando a saúde, tanto renal como cardiovascular a longo prazo. Os resultados desses experimentos ainda são motivo de controvérsias, de modo que ainda não se pode fazer uma recomendação preventiva com base nos resultados iniciais de tais pesquisas.

No que se refere ao desenvolvimento renal mais tardio, Hershkovitz *et al*<sup>7</sup> (do grupo do Brenner) levantaram a hipótese da restrição de crescimento no útero, determinando uma diminuição do número de néfrons no momento do nascimento. Vale salientar que, em humanos, os néfrons não mais se formam após o nascimento. Isso acarreta maior risco de desenvolver hipertensão arterial, proteinúria e progressão acelerada da DRC quando essa se instala<sup>8</sup>.

Em animais de experimentação, tem-se demonstrado que diferentes intervenções no organismo materno podem causar hipertensão arterial, distúrbios no desenvolvimento renal, *diabetes mellitus* tipo 2 e síndrome metabólica<sup>9</sup>, entre elas citam-se: desnutrição materna, particularmente redução na ingestão de proteínas<sup>10,11</sup>, hiperglicemia, hiperinsulinemia, ingestão elevada de sal, exposição à fumaça de cigarro, corticosteroides, medicações como os aminoglicosídeos ou ciclosporina<sup>8</sup>.

Sabe-se que o número de néfrons por rim humano varia entre 800.000 e 1.800.000. Tem-se observado que em recém-nascidos com baixo peso o número de glomérulos é menor, mas o volume glomerular é maior, existindo correlação entre peso ao nascer e número de glomérulos<sup>8</sup>.

Por meio de medidas ultrassonográficas é possível avaliar o crescimento renal ainda no útero materno<sup>10</sup>, constatando-se com tal recurso 31% menos volume renal em fetos com restrição de crescimento intrauterino. Após o nascimento, o baixo peso ao nascer também foi relacionado com baixo volume renal.

Já se comprovou que um número reduzido de néfrons predispõe à hipertensão na vida adulta, de acordo com a proposição de que existe uma programação pré-natal, pelo menos em indivíduos brancos, mas não em negros, até o momento<sup>11</sup>.

Além disso, por análise estereológica dos rins, tem-se demonstrado um número significativamente menor de glomérulos aliado a maior volume em indivíduos hipertensos, quando comparados aos normotensos, sem que houvesse evidências de perda de glomérulos na análise histológica. Baixo peso ao nascer também prediz pressão mais elevada em brancos, mas não em afro-americanos; embora o índice de massa corporal se correlacione com a pressão arterial em ambos os grupos<sup>12</sup>. A relação entre a programação pré-natal e hipertensão arterial também tem comprovação experimental em um modelo genético de camundongos com número reduzido de néfrons<sup>13</sup> e ritmo de filtração glomerular (RFG) normal, por mecanismo compensatório decorrente de hiperfiltração por *single nephron*. Esses animais são normotensos ao nascer, mas desenvolvem hipertensão na vida adulta<sup>14</sup>.

É interessante notar que as consequências de ter "menos néfrons" (*nephron underdosing*) no período pré-

-natal e na vida adulta são, ao que tudo indica, bem diferentes. Vários estudos que acompanharam indivíduos com rim único, por doação ou por acidente, demonstram, por exemplo, uma alta frequência de desenvolvimento de proteinúria, mas que na maior parte dos estudos não se associa com hipertensão<sup>15</sup> ou, em alguns, a um pequeno risco de hipertensão arterial. Por outro lado, indivíduos com agenesia renal unilateral (e um rim contralateral normal) têm uma evolução diferente dos que perderam um rim ao longo da vida: 47% desenvolvem hipertensão arterial, 19% proteinúria e 13% redução do RFG, inclusive com relato de morte por DRC em estágio 5<sup>16</sup>.

Essas observações em humanos têm o suporte de estudos experimentais, nos quais se demonstrou que a uninefrectomia neonatal em ratos Sprague-Dawley causou hipertensão e lesão glomerular posterior, também associada com alta sensibilidade da pressão arterial ao sal<sup>17</sup>.

De fato, vários fatores avaliados em estudos experimentais predispoem à hipertensão arterial na prole no período pós-natal, entre os quais a redução da ingestão de proteínas na dieta da mãe<sup>18</sup>.

A restrição proteico-calórica gestacional materna diminui o número de glomérulos e causa hipertrofia glomerular em ratos hipertensos adultos<sup>9</sup>. Recentemente, têm-se observado cada vez mais indícios de que, em humanos, fatores maternos similares aumentam o risco de albuminúria e de doenças renais, cardiovasculares e metabólicas na prole<sup>8</sup>.

Ainda é motivo de controvérsias se o número de glomérulos isoladamente seria o responsável direto por todas as alterações encontradas nas teorias de Barker e de Brenner. Outros fatores, como a sensibilidade aos glicocorticoides e desvios metabólicos, têm sido descritos, como, por exemplo, a expressão e o controle da atividade de mineralocorticoide placentária e renal<sup>19</sup>.

## PRÉ-NATAL

Alguns diagnósticos de doença renal podem ser feitos precocemente, no período intraútero, como o de doenças císticas por exames de imagem. Em geral, a suspeita ocorre quando a grávida faz exame ultrassonográfico de rotina durante a gestação, ou quando apresenta complicações com oligoidrâmnio, por exemplo<sup>20</sup>.

Ainda no que tange ao diagnóstico precoce da DRC, tratando-se de doença renal policística, a análise genética molecular pode ser útil para determinar com maior precisão o diagnóstico de doença por meio da pesquisa de mutação no gene PKHD1 nos pais<sup>20</sup>.

Além disso, o desenvolvimento intrauterino pode ter consequências sobre o risco renal e cardiovascular na vida adulta, levando a albuminúria, DRC, hipertensão arterial, diabetes tipo 2 ou eventos cardiovasculares<sup>8</sup>, como aventado na hipótese de Barker<sup>5</sup>, que já foi comentada anteriormente neste capítulo. Segundo ela, quando as fontes de alimentos no útero são restritas, também é reduzida a sua alocação para o desenvolvimento dos rins e ilhotas pancreáticas em prol do desenvolvimento ade-



quando do cérebro e coração. O resultado dessa redistribuição de recursos na organogênese é um menor número de néfrons, o que predispõe a albuminúria e risco de DRC, assim como de hipertensão arterial. Aliadas a isso, as alterações nos centros do apetite, na resistência à insulina e no desenvolvimento das células beta predispõem a obesidade, síndrome metabólica e diabetes tipo 2, com suas eventuais sequelas renais<sup>8</sup>.

Estudos experimentais e também em humanos têm mostrado que a restrição do crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer levam à excreção aumentada de albumina na vida futura. O baixo peso ao nascimento também é mais comum entre os indivíduos com DRC em geral ou em fase avançada<sup>8</sup>.

Em relação às exposições no período pré-natal que podem ter consequências adversas para o feto, vale ressaltar que a exposição ao álcool não apenas é teratogênica de modo geral, mas pode ter efeitos diretamente relacionados ao desenvolvimento renal. Demonstrou-se em estudo experimental com ratas Sprague-Dawley grávidas que a exposição aguda ao álcool reduziu o número de néfrons, possivelmente por interferir na morfogênese, e aumentou a pressão arterial<sup>21</sup>.

Enfim, fica evidente, a partir do que foi exposto, que várias medidas podem ser instituídas antes do nascimento para evitar ou minimizar o risco de desenvolvimento da DRC ao longo da vida.

## INFÂNCIA

Registros pediátricos em todo o mundo mostram que anormalidades congênitas do rim e do trato urinário (que chamaremos, neste texto, apenas de anormalidades congênitas) responsabilizam-se por aproximadamente 50% dos casos de DRC em estágio 5, e outras doenças congênitas e familiares são responsáveis por mais 20% (juntas representam 70%). Quase nada se sabe, entretanto, sobre a DRC primária em adultos que chegam ao estágio 5 antes dos 30 anos de idade.

Registros pediátricos têm revelado diminuição no número de crianças com diagnósticos não especificados de 39% (1976) para menos de 5%. Porém, de acordo com registros que envolveram indivíduos adultos, observam-se ainda taxas de 20-27% de “diagnósticos não especificados”, que aumentam para 28-36% quando todos os grupos com “diagnóstico não especificado”, predominantemente glomerulonefrites que não foram avaliadas histologicamente, são incluídos junto com os demais casos.

Na base de dados do Reino Unido (*UK Renal Registry*, 2000-2006), esse aumento de “diagnósticos não especificados” reflete uma queda de anormalidades congênitas para 26% na faixa etária de 18-21 anos. Já de acordo com dados do *Renal Data System* (USRDS, 2005), a frequência de anormalidades congênitas caiu de 31% na faixa etária de 0-19 anos para apenas 5% na faixa de 20-30 anos.

É provável que os nefrologistas subdiagnostiquem anormalidades congênitas em adultos jovens, e tal diag-

nóstico poderia responsabilizar-se por muitos dos 30% que atualmente são classificados como doença renal primária não especificada<sup>22</sup>.

O desenvolvimento de insuficiência renal progressiva em casos de anormalidades congênitas é raro, a menos que o RFG se encontre em níveis inferiores a 40-50mL/min/1,73m<sup>2</sup>, quando analisados estudos realizados em adultos. Considerando relatos pediátricos, a má evolução tem sido associada com níveis elevados de creatinina sérica e reduzidos de depuração de creatinina com 1 ano de idade. É interessante notar que se aconselha medir o RFG nas crianças que nascem com doenças renais, como displasia renal, por exemplo, aos três anos de idade, porque a RFG em geral tende a aumentar até essa idade e, depois, a estabilizar até os 11 anos, quando nova medida seria aconselhável, com vistas a prever a evolução a longo prazo<sup>22</sup>.

No que diz respeito à prevenção e controle da doença renal na infância, desde os anos 1970 desenvolve-se no Japão um programa governamental de rastreamento de hematuria e proteinúria assintomáticas nas escolas. Esse rastreamento em massa na idade escolar teve grande sucesso na detecção precoce de DRC. Recentemente, observou-se que ele foi altamente efetivo, permitindo a detecção de glomerulopatias e mudando a história natural da DRC, uma vez que a idade em que as pessoas acometidas passaram a evoluir para o estágio 5 da doença vem aumentando progressivamente<sup>23</sup>.

A busca ativa de glomerulopatias na infância e adolescência, como a que já é realizada há décadas no Japão, por meio de um simples exame de urina, poderia ser adotada de forma mais abrangente no mundo, inclusive em escolas e creches no Brasil, assim como poderia fazer parte das medidas preventivas de programas como o Programa Saúde da Família.

## ADOLESCÊNCIA

Praticamente tudo que foi descrito para a infância aplica-se também à adolescência.

Vale ressaltar aqui o cuidado que é preciso ter nessa faixa de idade com o início precoce da vida sexual e as infecções urinárias de repetição das adolescentes.

É preciso estar atento para o uso de drogas ilícitas, que também podem ser deletérias para os rins, e com o uso indevido dos assim denominados suplementos alimentares, como a creatina. Essa preocupação também se estende à idade adulta, quando o uso desses suplementos e também de anabolizantes é flagrado com certa frequência.

Nesse sentido, projeto de lei proposto por um dos autores deste capítulo preconiza a colocação de cartazes nas lojas que vendem tais suplementos, orientando sobre os riscos do seu uso.

## IDADE ADULTA

A doença renal é sobretudo diagnosticada nesta etapa da vida, mas ainda com atraso na maioria dos casos, em face da grande frequência com que seu curso é assintomático ou paucissintomático.

## MEDIDAS PREVENTIVAS

Apresentamos a seguir algumas das medidas preventivas que têm sido propostas nos mais diversos estudos, aqui reunidas para mostrar que a prevenção da DRC deverá ter início antes da concepção e ser mantida por toda a vida (como exposto na linha do tempo apresentada na figura 4.1). De fato, a criança e o idoso merecem até uma atenção maior neste contexto, por sua natural fragilidade.

### ENTRE AS POSSÍVEIS MEDIDAS PARA PREVENÇÃO DE DOENÇA RENAL AO LONGO DA VIDA, PODERÍAMOS REUNIR AS SEGUINTE PROPOSTAS

#### ANTES DA CONCEPÇÃO

1. Controle de peso por parte da futura gestante, para evitar que o seu peso elevado durante a gravidez seja um fator de risco para o desenvolvimento de DRC na prole.
2. Uso de ácido fólico antes da concepção e durante a gestação. Estudos controlados randomizados provaram que a administração antes da concepção de ácido fólico reduz o risco de defeitos do tubo neural no feto. Dessa forma, seria útil para prevenir o desenvolvimento de meningomielocle e as complicações decorrentes de ser portador de bexiga neurogênica, como infecções urinárias de repetição e eventuais danos renais irreversíveis<sup>3</sup>. Assim, em uma visão mais abrangente, pode-se dizer que esta medida também preveniria o desenvolvimento de DRC em estágio avançado.

#### DURANTE A GESTAÇÃO

3. Boa nutrição materna na gestação<sup>9</sup>, evitando-se a redução da ingestão de proteínas nesse período.
4. Por ocasião dos exames ultrassonográficos realizados para fins obstétricos, durante a gestação, podem ser detectadas malformações dos rins e trato urinário, possibilitando diagnóstico e intervenções precoces, quando passíveis de serem realizadas.
5. É importante interromper o hábito de fumar durante a gestação, para proteger o feto, já que os estudos

Vale lembrar também que a etiologia da DRC de grande parte dos adultos jovens que inicia terapia de substituição renal no País não é conhecida e é rotulada como sendo de causa indeterminada. Também é imprecisa a contribuição da glomerulonefrite crônica nesse contingente, visto que muitos não chegam a realizar biópsia renal<sup>24</sup>.

A busca ativa de DRC não é ainda feita de maneira rotineira em nosso país e em muitos outros. Oportunidades para o diagnóstico precoce são os exames admissionais, inclusive na seleção para o serviço militar, os *check ups* anuais exigidos por muitas empresas (que possibilitariam a avaliação de funcionários e executivos), assim como a eventual inclusão de testes para diagnóstico de doença renal (como o exame de urina e creatinina sérica) nas avaliações realizadas na atenção primária à saúde.

#### TERCEIRA IDADE

A população idosa tem aumentado acentuadamente no Brasil e no mundo e com isso, a preocupação com o diagnóstico e condução de diversas doenças crônicas, inclusive com as doenças renais, tem sido cada dia maior.

Nesse grupo, o diagnóstico pode ser complicado pela falta de marcadores adequados do RFG para indivíduos idosos ou de padronização para interpretar os resultados dos marcadores em uso.

Particular atenção nesse grupo deve ser dada aos medicamentos com potencial de nefrotoxicidade, alguns dos quais são bastante utilizados pelos idosos, como os medicamentos anti-inflamatórios e antineoplásicos. O mesmo se pode dizer da necessidade de cuidados preventivos quando o uso de contraste é necessário na realização de exames de imagem.

Outro aspecto a que se deve atentar e que afeta sobretudo os idosos são as implicações da nefrectomia radical em pacientes com carcinoma de células renais. Esses pacientes têm um risco significativamente aumentado de DRC quando comparados com aqueles tratados com cirurgias poupadoras de néfrons<sup>25</sup>. Pode-se citar relato recente de que 26% dos pacientes com câncer de rim tinham DRC no pré-operatório e, no pós-operatório daqueles que se submetaram à nefrectomia radical, tal número aumentou para 65%<sup>25,26</sup>.

Figura 4.1 – Linha do tempo com algumas das medidas preventivas que poderiam ser adotadas para prevenir doença renal ao longo da vida, mesmo antes da concepção.

	Pré-concepção	Gestação	Infância	Idade adulta	Terceira idade
Planejamento familiar	Ácido fólico	Boa alimentação US uterina	Testes para diagnóstico precoce; PA Atenção: sinais inespecíficos, ITU	Testes em grupos de risco Avaliar DRC em <i>check-ups</i> PA	Grupo de risco Avaliar sempre doença renal

\* Devem ser evitados em todas as etapas da vida.

PA = verificação periódica da pressão arterial; ITU = infecção do trato urinário de repetição.

demonstram que a prole de mulheres que fumam durante a gravidez tem peso ao nascer significativamente mais baixo, pressão arterial sistólica e índice de massa corporal mais elevados.

## NA INFÂNCIA

6. Na opinião dos autores, quando da realização de exames de rotina em crianças, a urinálise deveria ser sempre incluída; essa medida torna-se ainda mais relevante quando a criança tem parentes consanguíneos com DRC, situação em que, se o exame estiver normal, deveria ser repetido periodicamente.
7. É importante proceder à avaliação rotineira da pressão arterial em crianças e adolescentes no exame médico. Deve-se lembrar que a hipertensão arterial também acontece na infância e na adolescência. O diagnóstico precoce possibilitará a devida investigação e tratamento, eventual detecção de DRC em fase inicial, evitando a progressão ou diminuindo sua velocidade.
8. Deve-se estar atento para manifestações aparentemente inespecíficas que podem ser indicativas da ocorrência de tubulopatias na infância. Crianças com déficit pênodo-estatural nos primeiros anos de vida, poliúria e polidipsia, assim como sinais e sintomas tão inespecíficos quanto vômitos, constipação ou diarreia, episódios de desidratação, fraqueza muscular e fadiga podem ser portadoras de tubulopatias. O diagnóstico de tais condições tem o potencial de mudar expressivamente a vida desses indivíduos<sup>27</sup>.

## EM QUALQUER FAIXA ETÁRIA

9. Exames para diagnóstico precoce de acometimento renal devem ser feitos periodicamente nos grupos de risco para DRC. Indivíduos que integram grupos de risco para desenvolvimento de DRC devem fazer periodicamente exame de urina (urinálise), sobretudo para pesquisa de proteinúria e dosagem de creatinina sérica<sup>28</sup>. Entre os grupos de risco para desenvolvimento de DRC, destacam-se: hipertensos, diabéticos, parentes de portadores de DRC, idosos, pacientes com doenças cardiovasculares, mulheres que tiveram pré-eclâmpsia, entre outros.
10. O paciente com insuficiência renal aguda tem risco aumentado de evoluir para DRC em fase avançada e deve ser acompanhado após a alta hospitalar, com vistas à renoproteção.
11. Deve-se estar atento para a *nefrotoxicidade* determinada por:  
*Anti-inflamatórios não hormonais* – deve-se evitar o uso abusivo de anti-inflamatórios por parte de qualquer pessoa e acima de tudo orientar o indivíduo que tem DRC para não utilizar tais medicações, face ao seu potencial nefrotóxico.

*Medicações antineoplásicas* – o tratamento com agentes quimioterápicos também predispõe ao desenvolvimento de disfunção renal. Além da nefrotoxicida-

de de vários metabólitos desses medicamentos que têm excreção urinária, outros aspectos podem contribuir para a lesão renal, como a idade do paciente e a doença de base<sup>29</sup>.

*Contrastes utilizados em exames de imagem* – indivíduos com DRC ou de grupos de risco devem evitar o uso de contraste por ocasião de exames de imagem. Quando isso não é possível, medidas preventivas para a redução do risco devem ser instituídas.

12. Deve-se fazer o *controle de peso, evitando-se sobrepeso e obesidade*.  
Devem ser aqui consideradas: dieta, orientada de acordo com o caso, em função da necessidade de perda de peso, mas também considerando o tipo de doença de base e o grau de déficit do RFG, além de atividade física regular.
13. Deve-se manter *controle rigoroso do diabetes*.  
O diabetes é a causa mais frequente de DRC, inclusive DRC com necessidade de terapia renal substitutiva (TRS), em vários países, sobretudo nos países industrializados.
14. Deve-se promover o *controle da pressão arterial*.  
A hipertensão arterial sistêmica é causa relevante de DRC, ficando juntamente com diabetes e glomerulopatias entre as três principais causas que levam à TRS em quase todo o mundo.  
É inegável a necessidade de fazer um bom controle da pressão arterial como medida preventiva da DRC. Quando a causa da DRC é glomerulopatia proteinúrica, dá-se preferência entre os anti-hipertensivos ao uso dos medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.
15. Deve-se estar atento para a ocorrência de *infecções urinárias, tomando-se cuidado ainda maior com aquelas de repetição*.  
As crianças com infecções urinárias devem receber atenção especial e ser submetidas a investigação, por causa das consequências de quadros infecciosos que podem ser bem mais graves que nos adultos.  
As mulheres com infecções de repetição devem receber orientação cuidadosa, que por vezes inclui revisão de conceitos básicos de assepsia e pesquisa de eventual associação dos quadros de infecção com relação sexual. Os idosos também podem ter com maior frequência infecção do trato urinário complicada, devendo-se estar alerta para o pronto tratamento nesse contexto e adequada avaliação, incluindo investigação de problemas prostáticos e de doenças facilitadoras, como o diabetes, entre outras causas.  
Deve-se optar pela preservação de néfrons nas cirurgias urológicas<sup>26</sup>.

## ADULTOS

16. O *aconselhamento genético* é uma forma de promoção da saúde.  
Algumas doenças renais são de natureza hereditária, inclusive algumas glomerulopatias. Na impossibili-



dade de resolver tais condições com os recursos terapêuticos atualmente disponíveis, o planejamento familiar pode ser uma forma de prevenir que a doença acometa a prole<sup>30</sup>.

17. Na opinião dos autores, *check ups em adultos deveriam incluir sempre urinálise e determinação de creatinina sérica* (acompanhada de estimativa do RFG).

Como descrito no item 6, em crianças, quando da realização de exames de rotina, a urinálise deveria ser incluída.

Os resultados desses exames permitem o diagnóstico precoce de DRC; são de baixo custo e fácil acesso e têm implicações muito importantes sobre o futuro do indivíduo com DRC e sua família.

## CONCLUSÕES

Não se pode esquecer a importância de que outros profissionais de saúde, além do nefrologista, estejam cientes do quanto a DRC é comum e grave, mas felizmente pode ser prevenida e controlada, sobretudo em função da precocidade do seu diagnóstico. São os clínicos gerais, pediatras, geriatras, cardiologistas, endocrinologistas, entre muitos outros, que poderão mudar a história da DRC, pesquisando proteinúria (e microalbuminúria, em especial, no caso dos diabéticos) e fazendo a dosagem sérica de creatinina, de forma periódica em *check-ups* na população geral, e em especial nas populações de risco para DRC. Vale aqui destacar a interação entre DRC e doença cardiovascular, uma associação muito frequente, em que a primeira favorece a má evolução da segunda e vice-versa.

No Brasil, os encarregados de cuidar da saúde pública têm demonstrado alguma preocupação com o controle da hipertensão arterial e do diabetes, que são causas muito comuns de DRC, como já exposto; porém, ainda não se sensibilizaram para a relevância da prevenção, diagnóstico e controle da DRC propriamente dita. As iniciativas de nefrologistas e suas sociedades têm procurado minimizar o problema, mas não se pode, nem se deve esperar que isso seja suficiente. Vêm sendo feitos e/ou encontram-se entre os projetos de algumas das nossas sociedades (regionais e nacional) de Nefrologia realizar cursos para orientação de outros profissionais de saúde, inclusive de agentes de saúde (cuja abrangência de atendimento pode ser muito interessante, pela simplicidade da realização de um exame de urina com tira reagente, por exemplo) e de médicos não nefrologistas e leigos. Essa divulgação do conhecimento e de formas de diagnosticar precocemente a doença renal é uma etapa inicial e muito importante do processo de prevenção<sup>31</sup>.

Por fim, como procuramos demonstrar, neste capítulo, as medidas preventivas para evitar o desenvolvimento ou para retardar a progressão da DRC podem ser tomadas ao longo de toda a vida do indivíduo (Fig. 4.1), desde a sua concepção ou até mesmo antes, numa fase de planejamento familiar, com a instituição dos cuidados descritos, uma vez que as condições de saúde dos progenitores também irão interferir na saúde do ser que está sendo gerado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Filler G, Rayar MS, da Silva O *et al.* Should prevention of chronic kidney disease start before pregnancy? *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 483-488.
2. Nelson RG, Morgenstern H, Bennett PH. Intrauterine diabetes exposure and the risk of renal disease in diabetic Pima Indians. *Diabetes* 1998; 47: 1489-1493.
3. Cornel MC, de Smit DJ, de Jong-van den Berg LT. Folic acid--the scientific debate as a base for public health policy. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 411-415.
4. Mastroianni Kirsztajn G (ed). *Glomerulopatias: Manual Prático*. São Paulo: Livraria Baileiro, 2011.
5. Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 700-707.
6. Schreuder MF. Perinatal programming of the kidney: is bigger always better? *Kidney Int* 2011; 80: 318.
7. Hershkovitz D, Burbea Z, Skorecki K, Brenner BM. Fetal programming of adult kidney disease: cellular and molecular mechanisms. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 334-342.
8. Koleganova N, Piecha G, Ritz E. Prenatal causes of kidney disease. *Blood Purif* 2009; 27: 48-52.
9. Almeida JR, Mandarim-de-Lacerda, CA. Maternal gestational protein-calorie restriction decreases the number of glomeruli and causes glomerular hypertrophy in adult hypertensive rats. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 945-951.
10. Silver LE, Decamps PJ, Korst LM *et al.* Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1320-1325.
11. Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B *et al.* Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1529-1533.
12. Hoy WE, Hughson MD, Diouf B *et al.* Distribution of volumes of individual glomeruli in kidneys at autopsy: association with physical and clinical characteristics and with ethnic group. *Am J Nephrol* 2011; 33(Suppl 1): 15-20.
13. Alexander BT. Fetal programming of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R1-R10.
14. Fehrman-Ekholm I, Duner F, Brink B *et al.* No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. *Transplantation* 2001; 72: 444-449.
15. Boudville N, Prasad GV, Knoll G *et al.* Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors. *Ann Intern Med* 2006; 145: 185-196.
16. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET Jr *et al.* Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 412-416.
17. Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Hypertension after neonatal uninephrectomy in rats precedes glomerular damage. *Hypertension* 2001; 38: 337-342.
18. Bertram C, Trowern AR, Copin N *et al.* The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology* 2001; 142: 2841-2853.
19. Ostreicher I, Almeida JR, Campean V *et al.* Changes in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in a low-protein rat model of intrauterine growth restriction. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 3195-3203.
20. Jang DG, Chae H, Shin JC *et al.* Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease by molecular genetic analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 1744-1747.
21. Gray SP, Denton KM, Cullen-McEwen L *et al.* Prenatal exposure to alcohol reduces nephron number and raises blood pressure in progeny. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1891-1902.
22. Neild GH. What do we know about chronic renal failure in young adults? I. Primary renal disease. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1913-1919.



23. Murakami M, Hayakawa M, Yanagihara T, Hukunaga Y. Proteinuria screening for children. *Kidney Int Suppl* 2005; 94: S23-S27.
24. Roza FRC, Mastroianni Kirsztajn G. Registros de doenças renais no mundo. In: Cruz J, Cruz HMM, Barros RT. *Atualidades em Nefrologia 9*. São Paulo: Sarvier, 2006, pp. 25-43.
25. Huang WC, Levey AS, Serio AM *et al*. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 735-740.
26. Lane BR, Smith AK, Larson BT *et al*. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer* 2010; 116: 2967-2873.
27. Vaisbich MH, Mastroianni Kirsztajn G. Investigação das tubulopatias com comprometimento proximal na infância. In Cruz J, Barros RT, Cruz HMM. *Atualidades em Nefrologia 5*. São Paulo: Sarvier, 1998, pp. 131-148.
28. Mastroianni Kirsztajn G (ed). *Diagnóstico Laboratorial em Nefrologia*. São Paulo: Sarvier, 2010.
29. Choudhury S, Mohiuddin AS, Ahmed AU, Ahsan S. Preoperative discrimination of benign and malignant ovarian tumors using color Doppler sonography and its correlation with histopathology. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2005; 31: 21-26.
30. Mastroianni Kirsztajn G, Teixeira VPC. As bases genéticas das doenças glomerulares. In Cruz J, Cruz HMM, Mastroianni Kirsztajn G, Barros RT. *Atualidades em Nefrologia 11*. São Paulo: Sarvier, 2010, pp 264-272.
31. Mastroianni Kirsztajn G. Previna-se: uma ideia que está dando certo. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 2-8.

## NEFRITE LÚPICA: REPERCUSSÕES PSICOLÓGICAS

Bruna Paes de Barros  
Gianna Mastroianni Kirsztajn



A nefrite lúpica representa uma causa significativa de morbidade e mortalidade em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), devido sobretudo à possibilidade de progressão para insuficiência renal e a complicações relacionadas ao tratamento<sup>1-2</sup>. O óbito é diretamente atribuído à insuficiência renal em 67% dos pacientes com LES<sup>3</sup>.

Pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology*, ACR – 1997), a nefrite lúpica é definida pela presença de proteinúria persistente (> 0,5g nas 24 horas) ou maior que 3+ ou pela cilindrúria (cilindros hemáticos, tubulares, granulados ou mistos). Entre os padrões histológicos elaborados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a glomerulonefrite proliferativa difusa (classe IV) representa o subtipo mais prevalente e o de pior prognóstico<sup>4,5</sup>. Além disso, a nefrite lúpica constitui-se na principal causa de internações e mortalidade entre os pacientes com LES<sup>6</sup>.

Embora haja muita informação sobre transtornos psiquiátricos, alterações neurológicas, dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais em pacientes com LES, são escassos os estudos que abordam aspectos psicológicos levando em consideração a perspectiva dos pacientes, sobretudo quando há envolvimento renal, o que aumenta a morbimortalidade, como já citado, e consequentemente o sofrimento dos pacientes e de sua rede de apoio ao longo da evolução da doença.

Tratando-se de saúde mental, diversas alterações podem ser encontradas no LES e podem ser classificadas em síndromes orgânicas cerebrais<sup>7,8</sup>, reações a drogas (particularmente aos corticosteroides)<sup>9,10</sup>, disfunções funcionais e do biorritmo circadiano<sup>11</sup>, alterações cognitivas<sup>12,16</sup>, psicoses<sup>8,17</sup>, várias disfunções do sistema nervoso autônomo<sup>7,11,13,18,19</sup>, além dos distúrbios do hu-

mor<sup>20-23</sup>. Sabidamente, reações de ajustamento também ocorrem e voltam a acontecer no decorrer da vida desses pacientes<sup>24-26</sup>.

Devido à depressão ser uma das manifestações psiquiátricas mais frequentes nos pacientes com LES<sup>12,16,19,20,27-28</sup>, alguns sintomas estão associados a ela: sentimentos de fracasso, perda do interesse social, sentimentos de punição, pensamentos suicidas, insatisfação, indecisão e tristeza<sup>19</sup>.

Outro aspecto que vem ganhando destaque é o estudo da fadiga nestes pacientes, que pode apresentar-se sob a influência da atividade lúpica, assim como associar-se à dor e depressão<sup>29</sup>. Vale lembrar que, na nefrite lúpica, sobretudo nas fases mais avançadas da perda de função renal, grande parte dos pacientes apresenta anemia, e nessa condição uma das manifestações é a fadiga<sup>30</sup>. Logo, nesses pacientes, o diagnóstico diferencial da origem da fadiga deve ser considerado, a fim de que todas as medidas para tratá-la sejam tomadas. De fato, fadiga e dor são comumente relatadas em pesquisas sobre qualidade de vida, que apontam comprometimento nesses pacientes<sup>31</sup>.

A compreensão dos efeitos da fadiga no LES pode levar à criação de intervenções psicossociais dirigidas à redução da fadiga e ao aumento das capacidades de enfrentamento (*coping*) e adaptação à doença<sup>32</sup>.

Em um artigo de revisão sobre o estresse psicossocial em LES, Nery *et al*<sup>33</sup> constataram que apenas 14 publicações estavam disponíveis no Medline. Dessas, a maioria não foi capaz de demonstrar a interação entre o estresse e a atividade clínica e laboratorial da doença. Três apresentavam alguma associação entre estes fatores, com base em medidas subjetivas, e apenas um estudo mostrou que o estresse precedia a exacerbação do LES. É interes-

sante notar que tanto reumatologistas experientes quanto os próprios pacientes frequentemente relacionam a piora ou o momento do diagnóstico do LES com alguma situação de estresse<sup>33</sup>. No consenso brasileiro de LES, reumatologistas recomendam, entre outras medidas, o apoio psicológico para o paciente, embora o grau de recomendação e força de evidência seja (D), para transmitir otimismo e motivação para o tratamento, além de estimular os projetos de vida<sup>34</sup>.

Estudos sobre as questões psicológicas em doença complexa como o LES e sua interação com outros fatores ainda são bastante limitados, mas em diversas condições de saúde tem-se dado destaque a uma possível melhor evolução de pacientes que recebem atendimento multiprofissional.

Bastos e Mastroianni-Kirsztajn<sup>35</sup>, em um estudo de revisão bibliográfica sobre a doença renal crônica, levantam, entre outros temas de importância, pesquisas em que pacientes assistidos por uma equipe interdisciplinar apresentam parâmetros clínicos, laboratoriais e desfechos mais favoráveis do que os pacientes que recebem o atendimento clínico padrão; reforçam que a assistência interdisciplinar é considerada o “estado da arte”. Embora os métodos desses estudos não sejam descritos em detalhes, os autores sugerem a necessidade de mais pesquisas sobre tal abordagem.

A atuação de equipes multiprofissionais, incluindo o psicólogo, no acompanhamento desses pacientes vem sendo discutida pela comunidade científica, uma vez que a evolução do LES não raramente leva à doença renal crônica, inclusive em estágio terminal e, por vezes, à morte<sup>7,16,19-20,36</sup>. Sem dúvida, o psicólogo pode contribuir para que a pessoa que está sofrendo ao enfrentar essa evolução seja assistida de maneira mais eficaz, atuando junto ao paciente, à família e à equipe.

Merecem destaque, sobretudo pelo período do desenvolvimento humano em que se encontram, os adolescentes com LES. Em face das dificuldades que influenciam o desenvolvimento cognitivo e emocional do jovem, a escolaridade costuma ser muito prejudicada, tanto pela necessidade de afastamentos em consequência do tratamento, como pela própria evolução da doença, que interfere no desempenho em geral. As limitações que são impostas, seja pelos cuidados para que a doença não entre em atividade, seja pela própria atividade que leva a internações e, muitas vezes, a sequelas, acabam por restringir a interação social e, com isso, a possibilidade de troca e estimulação que o ambiente pode oferecer<sup>37</sup>. Adolescentes com LES não costumam fazer perguntas durante as consultas médicas, dando a impressão de uma atitude de distanciamento afetivo da situação e ausência de participação mais ativa no tratamento. Suas maiores queixas são os numerosos medicamentos que necessitam tomar diariamente e os cuidados que a doença impõe. Apesar disso, não apresentam dificuldades para tolerar o estresse, tanto em seus comportamentos, como ao longo de suas vidas. A presença de uma enfermidade crônica como o LES expõe os adolescentes a constantes situações

de angústia, associadas com o sofrimento físico, e interfere no desenvolvimento da personalidade e da inteligência. Em pacientes adultos, as alterações físicas e a evolução da doença levam à insegurança, à baixa autoestima e à depressão<sup>38</sup>. O tratamento faz com que as adolescentes vivenciem e aprendam a lidar com várias situações novas e inusitadas – frequentar ambulatórios, submeter-se a exames e a intervenções variadas – o que promove certa maturidade. Quanto maior a atividade da doença, menos recursos estão disponíveis para processar a emoção e menor a utilização de recursos cognitivos. O atendimento psicológico em grupo ao adolescente com lúpus pode favorecer não só a reflexão diante das dificuldades vividas, mas também oferecer uma possibilidade de contato com o outro e com o meio externo. O atendimento psicológico voltado às necessidades desse jovem pode facilitar a constituição de novos recursos emocionais, como a autoaceitação, e ampliar a capacidade de adaptação diante das questões limitantes relacionadas com a doença, aspectos importantes no estabelecimento de sua identidade. Um espaço referencial de convivência pode colaborar com a aderência ao tratamento, fator decisivo para que os efeitos da doença sejam menos debilitantes, levando a uma melhora na qualidade de vida do paciente<sup>37</sup>.

A gravidez é um tema bastante estudado em pacientes com LES e frequentemente levantado pelas pacientes do nosso serviço. Estudos que avaliam a gravidez no LES consideram-na de alto risco, sobretudo quando acompanhada de nefrite; nessa situação, a mortalidade fetal é significativamente superior à dos fetos de pacientes que não apresentam acometimento renal, além da piora da doença em si<sup>39,41</sup>. Estudo mais recente sugere que o prognóstico obstétrico e neonatal é favorável, desde que haja um cuidadoso planejamento e que as pacientes sejam assistidas por uma equipe multidisciplinar<sup>41,42</sup>. Entre os casos de gravidez do nosso Serviço, alguns bem-sucedidos e outros nem tanto, dois chamaram nossa atenção quanto aos aspectos emocionais, na entrevista psicológica de rotina: 1. uma jovem recém-casada que desejava muito ser mãe, mesmo após ser orientada sobre os riscos a que estaria exposta, tendo uma nefrite lúpica classe IV, e vivenciando um período de melhora, mas ainda sem estabilização da doença (perda discreta de função renal, em uso de corticoide em dose alta naquele momento), verbalizou: “Tenho certeza que dará tudo certo. Vocês sempre cuidaram muito bem de mim e não deixarão que nada de ruim aconteça comigo. Confio muito em vocês”; 2. uma jovem noiva, que sentia medo de engravidar, pois já tinha sido informada sobre os possíveis riscos que poderia enfrentar, sentia-se insegura, pois acreditava que seu futuro marido só ficaria com ela caso pudesse dar-lhe filhos; após ouvir de seu noivo que ficaria com ela independente de terem filhos, transferiu seu desejo de ser mãe, para viajar e aproveitar o tempo com sua sobrinha: “Tenho uma sobrinha que trato como filha. E, como sei que filhos são caros, vou aproveitar o gasto que teria com passeios e viagens pelo mundo”.

Liang *et al*<sup>43</sup>, em estudo sobre o impacto psicossocial, afirmou que, para os pacientes lúpicos, as questões emergentes foram: receio de morte, fadiga, interferência no planejamento familiar e gravidez, alterações da aparência desencadeadas pela doença ou pelo uso de corticoesteroides e necessidade de proteção contra os raios solares. Observaram-se, ainda, neste estudo, escores elevados para hipocondria, depressão e histeria. Muitos pacientes enfatizaram a importância de sua relação com os médicos, sendo uma abordagem compreensiva considerada importante para o ajuste psicológico e social requerido pela doença.

De fato, alguns dos nossos pacientes reclamavam do rodízio de médicos que os atendiam, mesmo reconhecendo e valorizando a preceptoría, que atuava ininterruptamente há mais de 30 anos no serviço. Para os pacientes novos, instituímos uma entrevista psicoeducativa inicial, que objetivava dar segurança, autonomia e fornecer conhecimento sobre o serviço, caracterizando o atendimento ambulatorial como integrado ao ensino; nesse momento, explicava-se o rodízio de médicos no atendimento aos pacientes, além de divulgar a experiência da coordenação e dos serviços disponibilizados pelo serviço de referência em que estavam sendo acompanhados.

Sendo as repercussões psicológicas indissociáveis dos aspectos biológicos, sociais e espirituais no que se refere ao portador de LES, exemplificaremos, a seguir, como esses pacientes se sentem diante de questões emocionais tratadas neste capítulo, utilizando os seus relatos, na íntegra. Esses relatos constam de dissertação de mestrado, que incluiu a avaliação de pacientes do nosso Serviço (Ambulatório de Nefrites, Universidade Federal de São Paulo)<sup>44</sup>, acompanhados ao longo de 10 anos. Dois outros estudos, também qualitativos, com resultados semelhantes ao nosso, foram realizados no hospital universitário da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (publicado em 2007)<sup>45</sup> e no hospital da Universidade Federal do Ceará (publicado em 2011)<sup>46</sup>.

Em nosso estudo, apresentado a seguir, repercussões da doença, que vão desde as manifestações iniciais até o dia a dia na rotina ambulatorial, são elaboradas a partir de fragmentos dos discursos de diversos pacientes:

*A dificuldade e o sofrimento da trajetória vivida* desde os primeiros sintomas por ocasião do diagnóstico são descritos pelos pacientes:

“Fiquei duas semanas na UTI e de repente eu tava bem”.

“Parou os rim, fiz hemodiálise, fiquei internada um mês todinho...”

Na maioria das vezes, o início da doença para esses pacientes é marcado por experiências traumáticas (hospitalizações, aparecimento de quadros clínicos agudos, mudanças corporais repentinas, falta de um diagnóstico bem estabelecido, preconceitos, entre outros), denotando a dificuldade e o sofrimento da trajetória vivida desde os primeiros sintomas por ocasião do diagnóstico.

Concomitantemente ao diagnóstico, surgem muitas dúvidas em relação à doença, remetendo à *percepção do desconhecimento sobre a própria doença*:

“Tava com dúvida se era câncer”.

*E à percepção do desconhecimento da doença pelos outros*:

“Porque tem muita gente que não sabe o que é. Não entende o que é”.

“Os médicos tratam até como HIV”.

“Ela vai falar que você tem uma doença contagiosa”.

“Algumas pessoas tiram sarro e acham estranho”.

Principalmente no início do curso da doença, os pacientes apresentam dúvidas, muitas vezes associadas a outras doenças, também graves, remetendo à percepção do desconhecimento sobre o LES. Essas dúvidas associam-se com o momento em que esperam, anseiam por uma explicação para aquilo que estão passando.

As dificuldades sentidas por essas experiências iniciais na doença podem provocar desestruturação psíquica, necessitando de grande esforço por parte das pacientes para alcançar equilíbrio mental. Assim, as pacientes percebem que precisam reestruturar-se diante da nova condição.

Braden *et al*<sup>47</sup>, num estudo com 291 pacientes com LES, avaliou-os antes e após um curso de orientação sobre a doença e seu tratamento. Antes do curso, o autor encontrou elevados índices de incerteza, depressão, sensação de incapacidade e menos valia entre os pacientes. Todos estes sintomas tiveram melhora após as orientações, sessões de psicoterapia e técnicas de relaxamento. Os pacientes passaram a compreender melhor a doença e a seguir corretamente as orientações médicas.

Ishikura *et al*<sup>10</sup> avaliaram características psicológicas como traços de ansiedade, sintomas depressivos e ideação suicida de 84 pacientes ambulatoriais no Japão. Os autores verificaram que as pacientes que consideravam não terem entendido a doença no momento do diagnóstico e início do tratamento tinham maior incidência de sintomas depressivos e ansiosos. A ausência de um parceiro teve correlação significativa com sintomas depressivos. O conhecimento dos efeitos colaterais dos corticoesteroides correlacionou-se com sintomas de ansiedade. Dificuldades na relação com os familiares e uso de altas doses de corticoides tiveram correlação com ideação suicida. Os autores não encontraram relação entre as características psicológicas e atividade da doença e concluíram que abordagens direcionadas à melhor compreensão da doença pelos pacientes, orientações quanto ao relacionamento familiar e esclarecimentos em relação à corticoterapia seriam benéficos.

Outro agravante diz respeito à percepção do desconhecimento da doença pelas pessoas com que se relacionam. Estar doente já implica sentir-se desamparado, sem proteção, ansioso, mesmo que essa ansiedade não seja do conhecimento do próprio paciente<sup>48</sup>. Principalmente quando a maior necessidade é ser amparado, o desconhecimento dos outros em relação à doença gera situações *sentidas pelos pacientes como rejeição*:



“A gente se sente um pouco retraída... meio rejeitada, né?”.

“Eu não quero ser coitada”.

#### Alterando suas *relações interpessoais*:

“As pessoas já arregalam o olho também, não sabem o que é... vai falar do lúpus pra uma pessoa ignorante...”.

#### Alterando suas *perspectivas profissionais*:

“Mas também tem gente que vai fazer uma entrevista, vai passar num exame médico, ele não passa...”.

#### Alterando *seu relacionamento familiar*:

“Minha família ficou desesperada”.

Estar doente significa, antes de tudo, sentir as coisas de modo diferente, ver de modo diferente, viver em outro mundo parcial ou completamente diferente<sup>49</sup>. Além disso, com a doença, quebram-se a dinâmica e as relações existentes entre o indivíduo e ele mesmo, e com o mundo<sup>50</sup>. As alterações nas dinâmicas relacionais dos pacientes com nefrite lúpica foram percebidas no contexto interpessoal, nas perspectivas, na imagem corporal e também no relacionamento familiar.

Os sinais da doença e os efeitos colaterais dos medicamentos são percebidos a partir do momento que há alteração no formato e nas sensações corporais. Desta maneira, as alterações corporais sentidas pelos pacientes podem prejudicar seus costumes sociais, sexuais e, principalmente, colaborar para a baixa autoestima.

Com a aquisição da doença crônica, muitos pacientes enfrentam a perda de um corpo saudável e ativo e, para muitos, o funcionamento corporal não adequado leva a perda da autonomia e da capacidade de agir com independência<sup>50</sup>.

Além das mudanças nas suas relações, os pacientes *percebem alterações na própria imagem corporal*. Alguns pacientes, com mais tempo de diagnóstico, caracterizam o corticoide como o grande vilão do tratamento:

“O que desagrada um pouquinho é a prednisona, que incha... deixa a gente barriguda, papuda”.

“Tá sempre inchada, com dor nas juntas, ou com mancha na pele. Quando eu me olho no espelho, que eu acho que eu modifiquei, eu começo a ficar triste, aí eu não gosto”.

“Eu era magrinha, e fiquei assim: enorme... cabelo caindo e os pés, ele incha, racha, aí começa a doer também”.

“Eu odeio cortisona”.

“Tem gente que pensa que eu virei bebum e virou as costas para mim”.

“Meu corpo ficou horrível. Tenho vergonha do meu marido. Relação só com a luz apagada”.

Em função das alterações sentidas ao longo da doença e da terapêutica, os pacientes abordam a *necessidade de manter uma adesão rigorosa ao tratamento médico*:

“Fazer o que os médicos mandam...”

“Eu tomo direitinho. Tudo correto”.

“Sempre venho fazer exame...”.

“Você tem que tomar o remédio todo dia, você não pode deixar de tomar”.

A adesão ao tratamento é sustentada, então, pelo *sentimento de incerteza e insegurança diante da imprevisibilidade do próprio curso da doença*:

“É uma doença assim que... te pega de uma hora pra outra, né?”.

“... pra que eu não venha fazer hemodiálise”

“... se eu perder o controle, aí é que eu vou ficar mal”.

“se você deixar de tomar, alguma coisa pode acontecer, então... né?”.

A vivência nos procedimentos terapêuticos típicos do LES, a longo prazo, faz com que os pacientes já “experientes” abordem a *necessidade de manter adesão rigorosa ao tratamento médico*, uma vez que a falta desta pode piorar o quadro clínico, pois a adesão ao tratamento é mantida pela incerteza e insegurança diante da imprevisibilidade da doença.

Além do fato de terem uma doença crônica, situação esta que exige certa dedicação por parte do paciente para realizar exames, comparecer às consultas médicas e fazer o tratamento, os pacientes podem sentir-se ansiosos em face da iminência de momentos em que seu estado geral pode agravar-se, ou seja, a atividade lúpica pode reaparecer.

Neste sentido, a ansiedade pode assumir todas as formas e intensidades, pois é a reação básica do ser humano a um perigo que ameaça sua existência ou um valor que ele identifica com sua existência. A ansiedade é a sensação de estar “agarrado”, “oprimido” e, em vez de tornar mais aguda a percepção, em geral torna-a embotada<sup>49</sup>.

A doença como ameaça da existência desses pacientes, pode gerar ansiedade e, concomitantemente a existência de um conflito psicológico.

A incerteza e a insegurança são muitas vezes *causadas pela recordação de experiências anteriores* relacionadas ao LES:

“você até ouve as pessoas comentar que teve alguém que faleceu de lúpus”.

“Minha irmã veio a falecer (de LES)”.

Diante das incertezas da própria evolução, *os pacientes estabelecem modos de ser que os ajudam a enfrentar a doença*:

“Você tem que aprender a conviver com ela”.

“Fui encarando com seriedade”.

“Então tem que procurar viver da melhor forma e ir. Deixar...”.

Essas mudanças no modo de ser *também se relacionam com o tratamento médico*:

“O importante mesmo é você tentar seguir as coisas direito”.

*Com suas redes de apoio:*

“... tem que ter apoio da família”.

*Com suas crenças religiosas:*

“Eu acho que o lado espiritual contou muito pra mim”.

“Pedi para Deus pra não fazer (hemodiálise)”.

Como a iminência de uma atividade lúpica “ronda” esses pacientes, a ameaça de morte pode ser constante nas suas vidas, até porque, historicamente, elas com certa frequência já entraram em contato com a morte de outros pacientes com LES.

Assim, um misto de ansiedade e angústia pode nor-tear o dia a dia desses pacientes, pois convivem com uma doença que acarreta para sempre limitações, adaptações e mudanças no estilo de vida, determinando a necessidade de se cuidar para sobreviver.

Diante dos sentimentos de insegurança, os pacientes sentem necessidade de se adaptarem, estabelecendo, assim, modos de ser. Essas atitudes remetem ao raciocínio de que, quanto maior a capacidade para preservar a consciência pessoal e do ambiente, mais a pessoa se sente fortalecida para lidar com aquilo que ameaça sua existência. Assim, é possível observar o esforço dos pacientes em manter uma rotina anterior à manifestação da doença. A preservação psíquica é atingida pelas novas adaptações em relação ao modo de ser e de se relacionar com seu tratamento, com suas redes de apoio e suas crenças.

Não é raro, no contato com esses pacientes, ouvirmos discursos norteadores a respeito de religiosidade e ajuda divina. Para alguns autores, a religião é construtiva quando fortalece na pessoa seu senso de dignidade e valor, ajuda-a a confiar no uso e desenvolvimento de sua consciência ética, liberdade e responsabilidade pessoal. Pode de fato ser considerada um meio de relacionamento entre a pessoa e a própria existência<sup>33</sup>.

No que se refere ao conhecimento das *peessoas em geral* sobre a doença, os pacientes *sentem necessidade de maiores esclarecimentos, os quais poderiam amenizar o sentimento de rejeição*:

“deveriam explicar o que é. Falta esclarecimento...”.

Uma vez que sentem *os limites impostos pela própria doença e pelo regime terapêutico*:

“Não pode ficar no sol, né?”.

“Só o fato de ter que vir todo mês aqui no hospital, já é uma coisa chata”.

Quando avaliam o que o LES fez com suas vidas, *demonstram a dificuldade que é conviver com a doença*:

“Não é fácil”.

“Assustador”.

“Foi um choque”.

“É meio chato”.

“é difícil... é difícil”.

Pois, associada a essa condição, *há a percepção de mudança de vida*:

“Mudou muito a minha vida”.

“Mudou radicalmente”.

“Mudou totalmente”.

*Mudança sentida como algo difícil de lidar, como um problema*:

“Então pra mim foi muito complicado (ter LES)”.

“Ter esse problema (LES)”.

“Você pode sentir uma tristeza por ter (LES)”.

*E agradecem por participar da pesquisa e falarem a respeito de sua vida*:

“Gostei de estar participando”.

“Todo paciente devia fazer essa entrevista, sabia? É importante a gente saber o que as pessoas pensam... da doença... como vive... Foi bom”.

“Essa pesquisa deveriam fazer com todas as pessoas que tem lúpus, pra abrir um pouco mais a mente, pra esclarecer melhor”.

As mudanças no modo de ser e suas interfaces podem sugerir a necessidade de minimizar sentimentos de rejeição por meio da proposta de divulgação da doença. Tratando-se dos limites impostos pela doença e pelo regime terapêutico, as restrições reforçam a condição de dependência, pois encontram-se sob o domínio de uma estrutura hospitalar, sob o poder dos profissionais de saúde que, muitas vezes, tiram o seu sentido de autonomia e a capacidade de decisão no tratamento. Assim, o sofrimento desses pacientes decorre, em parte, de não saberem “perceber-se” diante da sua nova situação (de não conseguirem decodificá-la) e de não saberem como agir, pois suas estratégias não se adaptam às novas circunstâncias. A complexidade do LES é uma característica marcante desta condição, e os pacientes demonstram no seu discurso a dificuldade que têm de conviver com a doença.

Para estes pacientes, assim como para a maioria das pessoas que adoce, ter uma doença crônica não era uma situação previsível; sendo assim, o LES fez com que se sentissem invadidos por uma vivência de paralisação da continuidade do processo da vida. Fica claro que após a manifestação da doença, há mudança de vida. Consequentemente, é esperado que a situação de doença seja vivida como uma experiência de sofrimento, porque, além de ser uma mudança sentida como algo difícil de lidar, viver com LES e nefrite lúpica implica ter que enfrentar obstáculos. A nefrite lúpica é percebida pelos pacientes como um problema, que mudou completamente suas vidas.

Em nosso Serviço ambulatorial, estavam disponíveis para o atendimento desses pacientes os seguintes profissionais de saúde: nefrologistas, enfermeiro, nutricionista, psicóloga, estagiárias de farmácia e fisioterapia, atuando de maneira multidisciplinar. Quanto ao serviço psicológico, foram realizadas sessões de psicoterapia, encaminhamentos para os Serviços de Neurologia, Psiquiatria e Serviço Social. Quando o paciente morava distante do nosso serviço e necessitava de acompanhamento periódico com o Serviço de Psicologia, ele era orientado e encaminhado para o serviço de saúde mental mais próximo de sua residência. Orientações a respeito da doença e do tratamento eram realizadas com frequência, além de acolhimento e aconselhamentos psicológicos de duração breve. Todas as ações eram baseadas nos principais parâmetros do programa de humanização do Sistema Único de Saúde, assim como em experiências prévias descritas em publicações científicas adaptadas para nossa realidade. Pequenas ações como disponibilidade gratuita de revistas informativas durante a espera ambulatorial, atendimentos com hora marcada e disponibilidade integral, independente do horário de funcionamento do Serviço, encorajamento do serviço voluntário para o serviço de orientação aos demais pacientes, participação em campanhas de prevenção e de associações sobre a doença também foram implementadas.

O atendimento dos pacientes com LES deve ser interdisciplinar, contando com avaliação inicial e de rotina que considere os aspectos biopsicossociais envolvidos, visando integrar adequadamente o paciente ao tratamento e vice-versa. Deve ser levada em conta, ainda, a importância do contato constante entre o profissional de saúde mental e o paciente com nefrite lúpica, principalmente em relação aos efeitos psicológicos e emocionais do próprio diagnóstico, que abrem horizontes diferentes para o paciente, influenciando o planejamento de sua carreira, alterando a vida familiar, seu estilo de vida, sua produtividade e seu orçamento.

O agradecimento frequente por serem escutados por um profissional, que se disponibilizava a cuidar e estar inteiramente em contato com sua história e sofrimento, pareceu dever-se ao fato de que mais do que relatar como é ter a doença, para os pacientes esse foi um momento de reflexão pessoal.

Observamos que, no relato de suas experiências mais significativas, os pacientes traçaram suas trajetórias desde os primeiros sinais da doença. Esta introspecção revelou as transformações pessoais ocorridas, a nova visão do próprio passado e os sentimentos agregados em relação à doença. As transformações pessoais foram autopercepções que caracterizaram os pacientes, nos relatos, como sentindo-se pessoas diferentes daquelas que eram antes do diagnóstico da doença, internalizando experiências relevantes: perda de autonomia, vulnerabilidade e incerteza em relação ao futuro. Esses fatores indicam o caráter que a doença adquire na vida dessas pessoas.

Os aspectos que se mostram bastante frequentes no discurso referem-se à percepção de alterações na imagem

corporal, a necessidade de manter uma adesão rigorosa ao tratamento médico, bem como os "modos de ser" para lidar com a doença. Da mesma maneira, estabelecem a divulgação do LES como meio de minimizar o sentimento de rejeição, causado basicamente pelo desconhecimento da doença pelos próprios pacientes, seus conhecidos e até por profissionais de saúde.

Os profissionais de saúde que lidam com tais pacientes devem, antes de tudo, ter disponibilidade para ouvi-los. É preciso estar ciente de que estes são pacientes "eternos", quer sejam portadores de nefrite lúpica, quer de, LES com quaisquer outras manifestações predominantes, pela alta frequência com que retornam para consultas e por sua real necessidade de acompanhamento e cuidados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cruz BA. Atualização em reumatologia: nefrite lúpica. *Rev Bras Reumatol* 2008; 48: 173-177.
2. Melo AKG, Avelar AB, Maegawa FKM, Souza BDB. Avaliação de 100 pacientes com nefrite lúpica acompanhados por dois anos. *Rev Bras Reumatol* 2009; 49: 8-19.
3. Hunter MG, Hurwitz S, Bellamy CO, Duffield JS. Quantitative morphometry of lupus nephritis: the significance of collagen, tubular space, and inflammatory infiltrate. *Kidney Int* 2005; 67: 94-102.
4. Appel GB, Valeri A. The course and treatment of lupus nephritis. *Annu Rev Med* 1994; 45: 525-537.
5. Veloso SP. *Envolvimento Renal no Lúpus Eritematoso Sistêmico*. Dissertação de Mestrado: Universidade de Brasília, 2006.
6. Cervera R, Khamashta MA, Font J *et al*. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299-308.
7. Resende C, Sanga NMS, Paschoalotti ALH, Zerbini CAF. Manifestações neurológicas no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Paul Med* 1987; 105: 289-293.
8. Miguel Filho EC, Pereira RMR, Almeida OP *et al*. Alterações neuropsiquiátricas no lúpus eritematoso disseminado (LED); uma revisão multidisciplinar. *Rev Paul Med* 1990; 108: 174-182.
9. Sabajanes FP, Nsswetter GG, Houssay RH. Estruturas psicopatológicas pacientes de sexo masculino com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Argent Reumatol* 1994; 5: 110-114.
10. Ishikura R, Morimoto N, Tanaka K *et al*. Factors associated with anxiety, depression and suicide ideation in female outpatients with SLE in Japan. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 394-400.
11. Mello Filho J (ed). *Psicossomática Hoje*. Artes Médicas: Porto Alegre, 1992.
12. Miguel Filho E. *Alterações Psicopatológicas no Lúpus Eritematoso Sistêmico*. Universidade de São Paulo, 1992.
13. Segui J, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M *et al*. Psychiatric and psychosocial disorders in patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of active and inactive stages of the disease. *Lupus* 2000; 9: 584-588.
14. Tench CM, Isenberg DA. The variation in anti-ENA characteristics between different ethnic populations with systemic lupus erythematosus over a 10-year period. *Lupus* 2000; 9: 374-376.
15. Boomsma MM, Bijl M, Stegeman CA *et al*. Patients' perceptions of the effects of systemic lupus erythematosus on health, function, income, and interpersonal relationships: a comparison with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 196-201.
16. Kamijo Y, Kaneko Y, Ichikawa T *et al*. A case of nephrotic syndrome due to lupus nephritis which was controlled with low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher* 2002; 6: 459-462.
17. Hirose-Pastor E, Rocha OM, Takayasu V *et al*. Comprometimento do sistema nervoso no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo* 1994; 49: 259-263.



18. García C, Beber R, Cáceres J, Samayoa EA. Crisis psicóticas en pacientes con lupus eritematoso sistêmico. *Rev Med Interna* 1993; 4: 12-15.
19. Shortall E, Isenberg D, Newman SP. Factors associated with mood and mood disorders in SLE. *Lupus* 1995; 4: 272-279.
20. Shapiro HS. Depression in Lupus, 2001. [http://www.hamline.edu/lupus/articles/depression\\_in\\_lupus.html](http://www.hamline.edu/lupus/articles/depression_in_lupus.html) (accessed March 2001).
21. Pawlak CR, Jacobs R, Mikeska E *et al.* Patients with systemic lupus erythematosus differ from healthy controls in their immunological response to acute psychological stress. *Brain Behav Immun* 1999; 13: 287-302.
22. Dobkin PL, Da Costa D, Joseph L *et al.* Counterbalancing patient demands with evidence: results from a pan-Canadian randomized clinical trial of brief supportive-expressive group psychotherapy for women with systemic lupus erythematosus. *Ann Behav Med* 2002; 24: 88-99.
23. Karassa FB, Tatsioni A, Ioannidis JP. Design, quality, and bias in randomized controlled trials of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 979-984.
24. Wallace DJ, Hahn BH (eds). *Dubois' Lupus Erythematosus*. Williams & Wilkins: Baltimore, 1997.
25. Denburg SD, Denburg JA, Carbotte RM *et al.* Cognitive deficits in systemic lupus erythematosus. *Psychother Psychosom (Switzerland)* 1991; 55: 132-140.
26. Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MB. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19: 47-52.
27. Chin CN, Cheong I, Kong N. Psychiatric disorder in Malaysians with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993; 2: 329-332.
28. Araújo GRB. *Lupus et Homine: Contribuições a um Espaço de Atuação do Psiquiatra em Hospital Geral*. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1989.
29. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV *et al.* 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51: 199-219.
30. Canziani MEF, Bastos MG, Bregman R *et al.* Deficiência de ferro e anemia na doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2006; 28: 86-90.
31. Freire EAM, Guimarães E, Maia I, Ciconelli RM. (Tradução e adaptação cultural do questionário de qualidade de vida em lúpus eritematoso sistêmico systemic lupus erythematosus symptom checklist). *Acta Reumatol Port* 2007; 32: 341-344.
32. Jump RL, Robinson ME, Armstrong AE *et al.* Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *J Rheumatol* 2005; 32: 1699-1705.
33. Nery FG, Borba EF, Lotufo Neto F. Influência do estresse psicossocial no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2004; 44: 355-361.
34. SBRE. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico, 2009.
35. Bastos MG, Mastroianni-Kirsztajn G. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol* 2011; 33: 93-108.
36. Bleger J (ed). *Temas de Psicología: Entrevista y Grupos*. Ediciones Nueva Visión: Buenos Aires, 1979.
37. Santoantonio J, Sato LYE (eds). *Adolescentes com Lúpus Eritematoso Sistêmico: um Estudo por Meio do Método de Rorschach*. Brasília, 2004.
38. Sato EI. Manifestações psiquiátricas da corticoterapia. *Psiquiatr Med* 2000; 33: 1-3.
39. Cervera R, Font J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 354-359.
40. Klumb EM, Barros LMS, Romeiro L *et al.* Impacto da nefrite sobre os resultados gestacionais de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2005; 45: 107-113.
41. Amadatsu CT, Andrade JQ, Zugaib M. Atividade lúpica durante a gestação: systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Femina* 2009; 37: 115-119.
42. Marta S, Sousa R, Carvalheira G *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico e gravidez: revisão de 51 gestações. *Acta Obstet Ginecol Port* 2009; 3: 74-77.
43. Liang MH, Rogers M, Larson M *et al.* The psychosocial impact of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 13-19.
44. Barros BP. *Estrutura do Vivido: Análise do Relato de Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico*. Dissertação de Mestrado: UNIFESP, 2003.
45. Araújo AD, Traverso-Yépez MA. Expressões e sentidos do lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Est Psicol* 2007; 12: 119-127.
46. Alcântara GC, Aguiar CCM, Monteiro KCC. Vivência de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Psicol* 2011; 2: 78-85.
47. Braden CJ. Patterns of change over time in learned response to chronic illness among participants in a systemic lupus erythematosus self-help course. *Arthritis Care Res* 1991; 4: 158-167.
48. May R (ed). *O Homem a Procura de si Mesmo*. Vozes: Petrópolis, 1982.
49. May R (ed). *O Significado da Ansiedade*. Zahar Eds: Rio de Janeiro, 1980.
50. Boss M (ed). *Angústia, Culpa e Libertação*. Editora Duas Cidades: São Paulo, 1975.



# 6

## DOENÇA RENAL CRÔNICA E DEPRESSÃO

Sabrina Bonvino Polycarpo  
Carla Luanda Pereira dos Santos  
Ronaldo Roberto Bergamo



### INTRODUÇÃO

Depressão é um termo abrangente e pode ser usado como sintoma comum em diferentes desordens. Como doença, a depressão é um transtorno psiquiátrico do humor que se caracteriza por tristeza duradoura, levando a perda de prazer nas atividades diárias, apatia, alterações cognitivas, psicomotoras, retraimento social, trazendo prejuízo à vida. Pode ser classificada de diversas formas encontradas na literatura, como transtorno depressivo maior, transtorno depressivo menor, distímia, melancolia, depressão integrada ao transtorno bipolar e outras<sup>1</sup>. Sua classificação é definida pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição DMS-IV<sup>2</sup> (Quadro 6.1), e pelo CID-10 da Organização Mundial da Saúde.

A depressão foi projetada para liderar as causas futuras de morbidade e mortalidade e ser a segunda principal causa de doença debilitante do mundo até 2020, atrás apenas de causas cardiovasculares<sup>3,4</sup>. Com a mesma

importância, também é prevalente em pacientes com doença renal crônica (DRC) e foi associada ao aumento de morbidade e mortalidade nesta população.

### DIAGNÓSTICO DE DEPRESSÃO

Existe diferença entre os autoquestionários, que são escalas utilizadas para acessar e medir sintomas depressivos em determinada população, e diagnóstico clínico da depressão, que é dado por um médico de acordo com os critérios bem estabelecidos, como o CID-10 ou DMS-IV.

Os autoquestionários podem ser úteis como um instrumento para triagem, por serem rápidos e de fácil administração, podendo ajudar a distinguir aqueles indivíduos que merecem melhor avaliação por apresentarem sintomas depressivos. Existem vários questionários para depressão, porém todos foram elaborados para a população não portadora de DRC. Nos últimos anos vários estudos validaram três destes testes para a população com DRC (Quadro 6.2):

1. Inventário de Depressão de Beck (BDI) – Anexo 1.
2. Escala do *Center for Epidemiologic Studies Depression* (CESD) – Anexo 2.
3. *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) – Anexo 3.

Quadro 6.1 – DSM-IV Critérios diagnósticos de depressão.

1. Desânimo na maioria dos dias e na maior parte do dia
2. Falta de interesse ou prazer nas atividades diárias, na maioria dos dias
3. Perda do apetite e/ou diminuição de peso não intencional (> 5% peso em 1 mês)
4. Distúrbios do sono – insônia ou hipersonia – na maioria dos dias
5. Sensação de agitação ou languidez intensa
6. Fadiga ou perda de energia na maioria dos dias
7. Sentimento de culpa constante
8. Dificuldade de concentração
9. Ideias recorrentes de suicídio ou morte

Para o diagnóstico de depressão maior, 5 ou mais critérios acima devem estar presentes por pelo menos 2 semanas.

Quadro 6.2 – Validação dos questionários para diagnóstico de depressão na população com DRC.

Escala	Características	Escore corte para não DRC	Escore corte para DRC
BDI	21 itens/escore 0-63	≥ 10	≥ 14/16
CESD	20 itens/escore 0-60	≥ 16	≥ 18
PHQ-9	9 itens/escore 0-27	≥ 10	≥ 10

## ASSOCIAÇÃO DA DEPRESSÃO E MAU PROGNÓSTICO NA DRC

O BDI é uma destas ferramentas mais utilizadas e mensura sintomas e atitudes cognitivo-afetivas, desempenho afetado e sintomas somáticos. Ele utiliza uma escala de 21 itens autoaplicáveis em forma de questionário. O escore varia de 0 a 63, com escores maiores que 10 representando maior risco de depressão. Dois estudos validaram este questionário para a população com DRC, estabelecendo coortes de 14 e 16 para maior sensibilidade e especificidade<sup>5,6</sup>.

O CESD é outro autoquestionário, com 20 questões, utilizado para avaliar presença e gravidade de sintomas depressivos. Também foi validado para pacientes com DRC estágio 5 (DRC-5), com corte para melhor acurácia de 18<sup>7</sup>.

O PHQ-9 é uma ferramenta fácil, com apenas nove questões, que levam menos de 5 minutos para serem respondidas. Pontua de acordo com a gravidade do sintoma, de 0 a 3, sendo 27 o maior grau de depressão. Foi validado recentemente utilizando uma amostra do *US Renal Data System* (USRDS) e mostrou sensibilidade e especificidade de 92% para um coorte de 10<sup>6</sup>.

### PREVALÊNCIA DE DEPRESSÃO EM DRC

Antes de se avaliar a prevalência, neste caso particular, deve ser feita distinção entre os estudos que acessaram sintomas depressivos pelos questionários de autorrelato e aqueles que utilizaram o diagnóstico clínico de depressão, dado por um médico de acordo com o CID-10 ou o DMS-IV. Pacientes com DRC podem reportar sintomas de diminuição de energia, perda de apetite e alterações de sono em autoquestionários, sem que estes sintomas sejam confirmados como depressão em entrevista clínica posterior, havendo assim confusão entre sintomas que acompanham a doença crônica com depressão<sup>5</sup>.

A grande maioria dos estudos foi realizada em pacientes com DRC-5 já em terapia renal substitutiva (TRS). Em estudos que utilizaram autoquestionários, a prevalência de resultados positivos para depressão variaram de 15 a 60%<sup>5-6,8-9</sup>. Há dois estudos mais recentes utilizando o diagnóstico clínico para depressão pelo DSM-IV. Em um deles, Hedayati *et al*<sup>5</sup> encontraram prevalência de depressão de 26,7%, com diagnóstico feito por um psiquiatra. Em outro trabalho que utilizou dados do DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*), estudo multicêntrico realizado com 5.256 pacientes em hemodiálise nos Estados Unidos e Europa, a prevalência encontrada de depressão foi de 17,7%<sup>8</sup>.

Um estudo recente de 2011 visando mostrar relação de depressão com mortalidade em DRC estágios 2 a 5 encontrou diagnóstico clínico de depressão em 21% dos pacientes<sup>10</sup>. É um dos poucos trabalhos que avalia pacientes com DRC em estágios conservadores.

Ainda de acordo com o DOPPS, pacientes mais jovens, sexo feminino e maior tempo em hemodiálise foram associados à maior prevalência de depressão<sup>8</sup>.

Já foi bem estabelecida a associação entre depressão e maior risco cardiovascular<sup>11-12</sup>. Alguns estudos também mostram que ela pode ser um fator de risco para desfechos negativos na população com DRC. Há três estudos mais recentes e importantes que merecem ser citados.

No mesmo estudo citado acima, que utilizou dados do DOPPS, os pacientes diagnosticados clinicamente com depressão apresentaram mortalidade por causas cardiovasculares e infecciosas, 42% maior em relação aos pacientes sem este diagnóstico<sup>8</sup>.

Em outro estudo de coorte prospectivo, foram avaliados 267 pacientes com DRC estágios 2 a 5. Destes, 21% apresentavam depressão diagnosticada clinicamente pelo DMS-IV. Os pacientes diagnosticados com depressão apresentaram maior risco de morte, hospitalização e progressão para DRC-5 com início de TRS em 12 meses de acompanhamento. Quando os desfechos foram avaliados separadamente, os pacientes com DRC e depressão apresentaram quase duas vezes maior risco de hospitalização e três vezes maior risco de iniciar diálise em um ano de acompanhamento<sup>10</sup>.

A importância de se avaliar a mudança na gravidade dos sintomas depressivos também foi demonstrada em um estudo de coorte prospectivo envolvendo 295 pacientes em hemodiálise. Elevação do escore do BDI ao longo do tempo foi associado a aumento de mortalidade<sup>13</sup>.

Entre os estudos de depressão e DRC, parece haver correlação entre sintomas depressivos e várias comorbidades, como *diabetes mellitus*, doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, doença arterial periférica, doença pulmonar e hipoalbuminemia<sup>5-6,8,14</sup>. Essa associação de comorbidades é similar à observada na população com função renal normal e deve sempre ser lembrada quando discutido mau prognóstico nos pacientes com DRC e depressão.

A maioria dos estudos envolve pacientes de centros de hemodiálise, há pouca informação sobre a relação entre sintomas depressivos e a sobrevivência em diálise peritoneal<sup>15-18</sup>.

Einwohner *et al*<sup>19</sup> aplicaram a escala de Zung (*Zung Self-Rating Depression Scale* – SDS), não citada anteriormente, em 66 pacientes em diálise peritoneal na Pensilvânia. Um terço destes tinham sintomas depressivos (escala de Zung – escore > 50) e, em comparação com os pacientes não deprimidos, tinham níveis séricos de albumina menores, pior estado funcional (escore Karnofsky) e significativamente menor sobrevida, independentemente da idade e comorbidades associadas.

Depressão correlaciona-se com aumento da peritonite, infecção no local de saída do cateter de diálise peritoneal e hospitalização<sup>17,20-21</sup>. Aplicando o BDI no início da diálise peritoneal e a cada 6 meses, os pacientes com BDI > 10 tinham um risco 2,7 vezes maior de desenvolver peritonite no intervalo de seis meses<sup>14</sup>.

A partir destes dados inicia-se outra discussão: a depressão faz parte diretamente do mecanismo para aumento de morbidade e mortalidade nos pacientes com



DRC, ou os sintomas depressivos são apenas marcadores de comorbidade e gravidade de doença? Têm sido propostos vários fatores pelos quais a depressão poderia levar diretamente a eventos cardíacos. Estes fatores incluem excreção de cortisol e norepinefrina aumentados<sup>22-23</sup>, liberação de mediadores pró-inflamatórios e metabolismo dos carboidratos anormal<sup>24-25</sup> e hipoalbuminemia<sup>26</sup>. Outro fator importante também já demonstrado foi a correlação entre alterações nos níveis de serotonina e aumento de agregação plaquetária e vasoconstrição. O tratamento de depressão com sertralina após infarto agudo do miocárdio levou à redução da atividade plaquetária em alguns estudos<sup>27-28</sup>.

Embora todas estas teorias tenham sido levantadas isoladamente, talvez os mecanismos mais aceitáveis sejam os comportamentais. A população de pacientes com depressão e DRC passa por problemas, principalmente para manter a TRS, como desnutrição proteico-calórica, má aderência ao tratamento e falta de suporte social<sup>26,29</sup>. No DOPPS, pacientes com sintomas depressivos tiveram tendência maior a abandono da hemodiálise<sup>8</sup>. Outros estudos mostraram associação com não aderência ao tratamento medicamentoso e dieta e maior ganho de peso interdialítico<sup>30-31</sup>. Este reconhecimento é importante, pois estamos enumerando fatores modificáveis, principalmente ligados à má aderência, que podem estar relacionados a mau prognóstico nesta população.

## DEPRESSÃO E TRANSPLANTE RENAL

Existem poucas referências a respeito de depressão em pacientes submetidos a transplante renal<sup>32</sup>. Ansiedade e depressão são os distúrbios psicológicos mais comuns nos receptores de transplante de rim e podem afetar o processo da doença e a sobrevida do enxerto<sup>33</sup>. A prevalência de depressão em pacientes transplantados varia de 20 a 75%<sup>32,34-35</sup>.

Novak *et al*<sup>32</sup> aplicaram o CESD em 840 pacientes transplantados renais e os acompanhou por 5 anos. Pacientes deprimidos com CESD >18 apresentaram maior mortalidade (21% *vs.* 13%), mais perda de enxerto e retorno à diálise. Mehr *et al*<sup>36</sup> estudaram 120 transplantados renais e os dividiu em dois grupos (doadores vivos x doadores falecidos). Depressão foi mais prevalente no grupo de doador falecido (62% *vs.* 52%) e naqueles com maior tempo de diálise pré-transplante (> 35 meses).

Os efeitos da depressão sobre a variabilidade da frequência cardíaca, atividade plaquetária, inflamação e função endotelial estão associados com risco aumentado de doença cardiovascular nestes pacientes. Além disso, a depressão tem sido associada com diminuição da resposta imune celular e, portanto, pode estar relacionada à morte por infecção<sup>32</sup>. Por outro lado, parece claro que o impacto da depressão sobre os comportamentos saudáveis, incluindo a adesão aos medicamentos e o tratamento de outras doenças específicas, deve desempenhar um papel importante na ligação entre sintomas depressivos e mortalidade em pacientes transplantados renais<sup>37</sup>.

## DEPRESSÃO E PROGRESSÃO DA DRC

Pouco se sabe sobre a associação entre sintomas depressivos com o declínio rápido da função renal em portadores de DRC estágios 3-4, tampouco com a incidência de lesão renal aguda em pacientes hospitalizados.

Willem J. Kop *et al*<sup>3</sup> examinaram essa associação para identificar a depressão como fator de risco independente na progressão da doença renal. Trata-se de um estudo prospectivo observacional em quatro comunidades dos Estados Unidos, com um total de 5.785 indivíduos maiores de 65 anos de idade, seguidos por 10 anos e meio. Foram avaliados quanto aos sintomas depressivos, por meio da aplicação do CESD, e quanto à função renal pelo ritmo de filtração glomerular (RFG) aferido pelo MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) e dosagem da cistatina C. Sintomas depressivos elevados (CESD > 18) foram observados em 1.225 participantes (21,2%) e associados com maior prevalência de DRC estágios 3-4 em comparação com os participantes sem depressão (OR = 1,23), além de estar associado ao declínio mais rápido do ritmo de filtração glomerular (eRFR > 3 mL/min/1,73m<sup>2</sup>/ano) e a risco elevado de necessidade de TRS. Desenvolvimento de lesão renal aguda durante hospitalização ocorreu em 225 (3,9%) participantes, sendo mais frequente naqueles que apresentavam sintomas depressivos do que nos não deprimidos (RR = 1,52). Análises multivariadas indicaram que esta associação de depressão com LRA permaneceu estatisticamente significativa, independente dos tradicionais fatores de risco para doença renal, como doença cardíaca, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, marcadores de inflamação e fatores comportamentais. Este estudo demonstrou que os indivíduos com sintomas de depressão são mais propensos a desenvolver quedas rápidas na função renal, DRC-5 dependente de TRS e hospitalização com lesão renal aguda.

Futuros estudos são necessários para definir se a depressão deve constar na estratificação de risco para desenvolvimento de doença renal aguda e se seu tratamento irá retardar a perda da função renal a longo prazo.

## RECOMENDAÇÕES PARA DRC E DEPRESSÃO

O K/DOQI recomenda em suas diretrizes realizar triagem nos pacientes com DRC para estado funcional e bem-estar em intervalos regulares, porém não dá recomendações específicas para depressão. Apesar disto, devido à prevalência de depressão em DRC e suas possíveis implicações em relação à morbimortalidade já discutidas, tem sido recomendado frequentemente na literatura que se realize a triagem para tal. As recomendações são para que se use algum questionário validado no início da terapia dialítica, em 3 a 6 meses do início da TRS, e depois anualmente. Pacientes que atingirem o escore de corte para depressão devem ser avaliados por um médico para diagnóstico clínico e início de tratamento<sup>5,39-40</sup>.

## TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Apesar da alta prevalência e importância, na prática são poucos pacientes que recebem o diagnóstico de depressão e apenas cerca de metade destes pacientes recebe algum tipo de tratamento<sup>5</sup>. Recentemente, foi sugerido um algoritmo por Hedayati *et al.*<sup>40</sup> para guiar o diagnóstico e decisão terapêutica (Fig. 6.1). Há grande variedade de opções de tratamento, porém poucos estudos para basear em evidências. Estudos que avaliaram o tratamento farmacológico com antidepressivos geralmente excluíram pacientes com DRC.

Entre os antidepressivos disponíveis, destacam-se os tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina) e os inibidores seletivos de recaptção da serotonina – ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina).

Antidepressivos em geral são ligados a proteínas de alto peso molecular e não são removidos efetivamente na diálise. A maioria tem metabolismo hepático, porém alguns metabólitos ativos podem ser de excreção renal, levando a acúmulo de potenciais metabólitos tóxicos em pacientes com RFG diminuída, o que pode gerar efeitos anticolinérgicos e prolongamento do espaço QT com tricíclicos, disfunção sexual, depressão do SNC e aumen-

to do risco de sangramento com ISRS, assim como possíveis interações medicamentosas, principalmente com imunossuppressores. Os ISRS também podem causar importante intolerância gastrointestinal, levando algumas vezes a uma exacerbação de sintomas urêmicos<sup>40</sup>.

Além de poucos dados com relação à segurança dos antidepressivos na DRC, também há pouca informação para sugerir que seu uso seja eficaz no tratamento de depressão ou que melhore o prognóstico desses pacientes.

O estudo *The Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART)* pesquisou a eficácia da sertralina em 369 pacientes com depressão após infarto agudo do miocárdio. Ele documentou a eficácia da medicação e a ausência de eventos cardiovasculares adversos, inclusive com tendência a redução em 20% no risco cardiovascular, porém sem significância estatística<sup>41</sup>. Infelizmente, pacientes com DRC estágio 3-5 foram excluídos deste estudo. *The Chronic Kidney Disease Antidepressant Sertraline Trial (CAST study)* é um estudo duplo-cego, placebo-controlado, que está em andamento, e investigará a eficácia e segurança da sertralina em pacientes com DRC, estágios 3 a 5 pré-diálise<sup>42</sup>.

Algumas séries de casos usaram tricíclicos e ISRS em pacientes com DRC. Todas mostraram melhora dos sintomas depressivos em um período de 6 a 12 semanas,

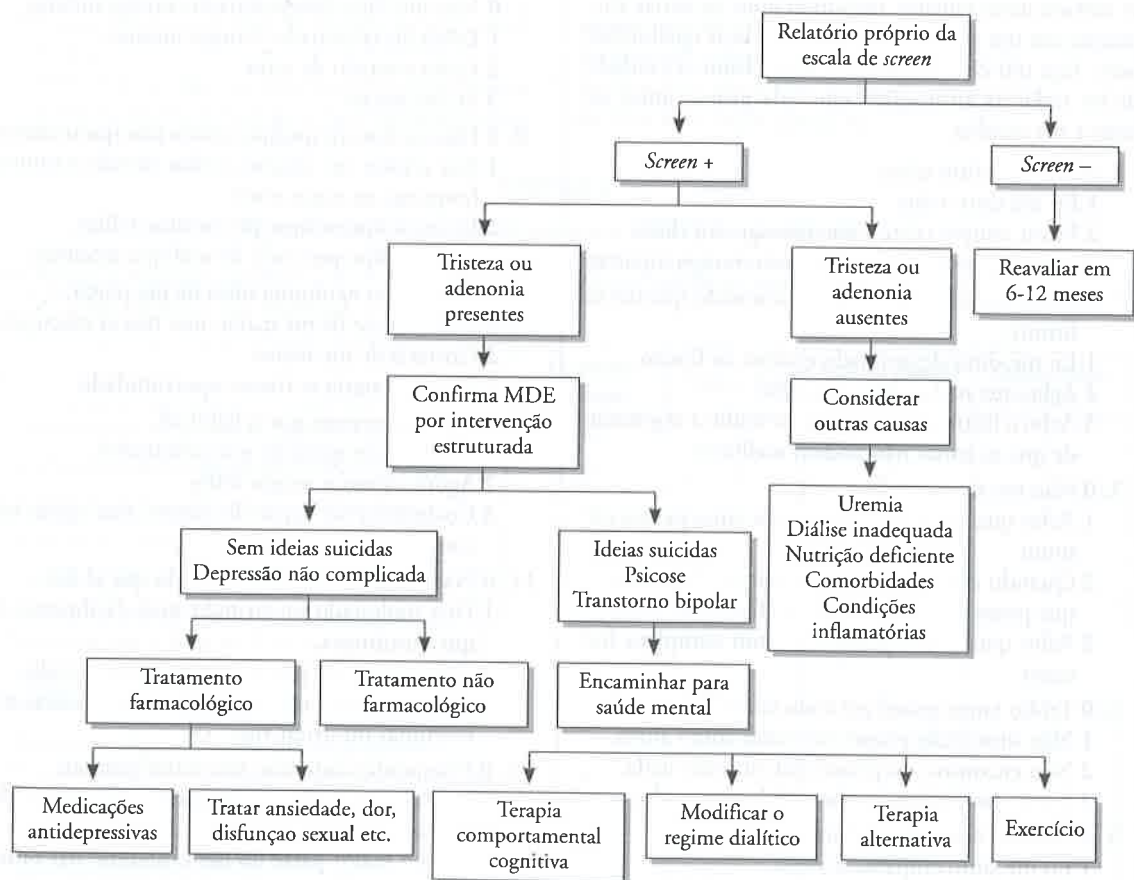


Figura 6.1 – Algoritmo proposto por Hedayati *et al.* para manejo de depressão em pacientes com DRC e DRCT. MDE = depressão diagnosticada.



porém não houve relatos de acompanhamento a longo prazo<sup>43-44</sup>.

Baseado nos dados acessíveis, considerando um grande estudo com a medicação para segurança, os ISRS devem ser considerados a escolha, devido aos dados encontrados nos pacientes com doença cardiovascular, transpondo-os para a população de pacientes com DRC<sup>40</sup>. No caso específico da sertralina, não há necessidade de ajuste para a função renal. Já a fluoxetina tem sua meia-vida aumentada devido ao RFG diminuído. Uma vez iniciada a medicação, deve-se monitorar de perto a resposta ao tratamento, necessidade de ajuste na dose e efeitos colaterais. É importante lembrar do aumento no risco de sangramento com o uso dos ISRS devido à diminuição de agregação plaquetária, principalmente em pacientes com DRC-5 em TRS.

Dadas as preocupações com o tratamento medicamentoso e DRC avançada, devem ser consideradas também intervenções não farmacológicas. Entre elas estão o uso de psicoterapia, programa de exercícios de treinamento, terapia cognitivo-comportamental (TCC) e outras estratégias usadas para pacientes sem DRC.

Com relação à TCC, em um estudo randomizado recente, realizado no Brasil, 85 pacientes em hemodiálise e com depressão foram divididos entre grupo controle e TCC como tratamento. O escore basal pelo BDI diminuiu de 25 em ambos os grupos, para  $10,8 \pm 8,8$  no grupo tratamento *versus*  $17,6 \pm 11,2$  no grupo controle em 9 meses<sup>45</sup>.

Deve-se lembrar que terapia farmacológica e não farmacológica podem ser combinadas para o tratamento de depressão.

## ANEXO 1

### Inventário de Depressão de Beck

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, anote o número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações em um grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.
  - 1 Eu me sinto triste.
  - 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
  - 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
  - 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
  - 2 Acho que nada tenho a esperar.
  - 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
3. 0 Não me sinto um fracasso.
  - 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
  - 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
  - 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
  - 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
  - 2 Não encontro um prazer real em mais nada.
  - 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
5. 0 Não me sinto especialmente culpado.
  - 1 Eu me sinto culpado às vezes.
  - 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
  - 3 Eu me sinto sempre culpado.

6. 0 Não acho que esteja sendo punido.
  - 1 Acho que posso ser punido.
  - 2 Creio que vou ser punido.
  - 3 Acho que estou sendo punido.
7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
  - 1 Estou decepcionado comigo mesmo.
  - 2 Estou enojado de mim.
  - 3 Eu me odeio.
8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
  - 1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
  - 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
  - 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
9. 0 Não tenho nenhuma ideia de me matar.
  - 1 Tenho ideias de me matar, mas não as executaria.
  - 2 Gostaria de me matar.
  - 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
10. 0 Não choro mais que o habitual.
  - 1 Choro mais agora do que costumava.
  - 2 Agora, choro o tempo todo.
  - 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
  - 1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
  - 2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
  - 3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
12. 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
  - 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
  - 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
  - 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

13. 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.  
 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.  
 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.  
 3 Não consigo mais tomar decisões.
14. 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.  
 1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.  
 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.  
 3 Considero-me feio.
15. 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.  
 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.  
 2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.  
 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
16. 0 Durmo tão bem quanto de hábito.  
 1 Não durmo tão bem quanto costumava.  
 2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.  
 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
17. 0 Não fico mais cansado que de hábito.  
 1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.  
 2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.  
 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.  
 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.  
 2 Meu apetite está muito pior agora.  
 3 Não tenho mais nenhum apetite.
19. 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.  
 1 Perdi mais de 2,5kg.  
 2 Perdi mais de 5,0kg.  
 3 Perdi mais de 7,5kg.  
 Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM ou NÃO.
20. 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.  
 1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.  
 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.  
 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
21. 0 Não tenho observado nenhuma mudança recente em meu interesse sexual.  
 1 Estou menos interessado por sexo que costumava.  
 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.  
 3 Perdi completamente o interesse por sexo.
- menor que 10 = sem depressão;  
 de 10 a 18 = depressão, de leve a moderada;  
 de 19 a 29 = depressão, de moderada a grave;  
 de 30 a 63 = depressão grave.

## ANEXO 2

### Questionário de saúde do paciente (PHQ-9) modificada

Nas últimas 2 semanas, quantas vezes você já foi incomodado por qualquer um dos seguintes problemas? (use "✓" para indicar a sua resposta).

	De modo nenhum	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Pouco interesse ou prazer em fazer as coisas	0	1	2	3
2. Sentindo para baixo, deprimido ou sem esperança	0	1	2	3
3. Problemas em manter o sono, ou dormir demais	0	1	2	3
4. Sensação de cansaço ou ter pouca energia	0	1	2	3
5. Falta de apetite ou comer demais	0	1	2	3
6. Sentindo-se mal sobre si mesmo ou que você é um fracasso ou que se deixe ou deixe sua família para baixo	0	1	2	3
7. Dificuldade para se concentrar em coisas, tais como a leitura do jornal ou assistindo à televisão	0	1	2	3
8. Mexer-se ou falar tão devagar que outras pessoas poderiam ter notado. Ou o oposto, sendo tão inquieto ou movendo-se mais do que o habitual	0	1	2	3
9. Pensamentos que você estaria melhor morto, ou de se machucar de alguma forma	0	1	2	3

Interpretação da pontuação total: 0-4 sem depressão; 5-9 depressão leve; 10-14 depressão moderada; 15-19 depressão moderadamente grave; 20-27 depressão grave.

## ANEXO 3

Escala do *Center for Epidemiologic Studies Depression (CESD)* modificada.

Abaixo está uma lista das maneiras que você pode ter se sentido ou se comportado. Por favor me diga quantas vezes você já se sentiu assim durante a semana passada.

Durante a semana passada				
	Raramente (menos de 1 dia ou nunca)	Algum ou um pouco do tempo (1-2 dias)	Ocasionalmente ou uma quantidade moderada de tempo (3-4 dias)	A maioria ou todo o tempo (5-7 dias)
1. Eu estava incomodado com coisas que normalmente não me incomodam	( )	( )	( )	( )
2. Eu não senti vontade de comer, meu apetite era pobre	( )	( )	( )	( )
3. Senti não conseguir melhorar meu estado de ânimo mesmo com a ajuda de familiares e amigos	( )	( )	( )	( )
4. Senti que estava tão bom como outras pessoas	( )	( )	( )	( )
5. Eu tive problemas para manter minha mente no que estava fazendo	( )	( )	( )	( )
6. Senti-me deprimido	( )	( )	( )	( )
7. Eu senti que tudo que fiz foi um esforço	( )	( )	( )	( )
8. Senti-me esperançoso sobre o futuro	( )	( )	( )	( )
9. Eu pensei que minha vida tinha sido um fracasso	( )	( )	( )	( )
10. Senti medo	( )	( )	( )	( )
11. Meu sono foi agitado	( )	( )	( )	( )
12. Eu estava feliz	( )	( )	( )	( )
13. Falei menos do que o habitual	( )	( )	( )	( )
14. Eu me senti solitário	( )	( )	( )	( )
15. Pessoas foram hostis	( )	( )	( )	( )
16. Eu aproveitei a vida	( )	( )	( )	( )
17. Eu tinha crises de choro	( )	( )	( )	( )
18. Senti-me triste	( )	( )	( )	( )
19. Senti que as pessoas não gostam de mim	( )	( )	( )	( )
20. Não consegui levar adiante minhas coisas	( )	( )	( )	( )

PONTUAÇÃO: zero para respostas na primeira coluna, 1 para respostas na segunda coluna, 2 para respostas na terceira coluna, 3 para respostas na quarta coluna. A pontuação dos itens positivo é invertida. A gama possível de pontuação é zero a 60, com a maior pontuação indicando a presença de mais sintomatologia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Del Porto JA. Conceito e diagnóstico. *Rev Bras Psiquiatr* 1999; 21: 6-11.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4<sup>th</sup> ed. American Psychiatric Association: Washington, DC, 2000, pp 349-381.
- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436-1442.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
- Hedayati SS, Bosworth HB, Kuchibhatla M *et al.* The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69:1662-1668.
- Watnick S, Wang PL, Demadura T *et al.* Validation of 2 depression screening tools in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 919-924.
- Patel SS, Peterson RA, Kimmel PL. The impact of social support on end-stage renal disease. *Semin Dial* 2005; 18: 98-102.
- Lopes AA, Bragg J, Young E *et al.* Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int* 2002; 62: 199-207.
- Potr FK, Lopes AA, Albert JM *et al.* Screening for depression in hemodialysis patients: associations with diagnosis, treatment, and outcomes in the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 66: 2047-2053.
- Hedayati SS, Minhajuddin AT, Afshar M *et al.* Association between major depressive episodes in patients with chronic kidney disease and initiation of dialysis, hospitalization, or death. *JAMA* 2010; 303: 1946-1953.
- Frasure-Smith N, Lespe'rance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819-1825.
- Lespe'rance F, Frasure-Smith N, Talajic M *et al.* Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1049-1053.
- 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.
- Hedayati SS, Grambow SC, Szczech LA *et al.* Physician-diagnosed depression as a correlate of hospitalizations in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 642-649.
- Mittal SK, Ahern L, Flaster E *et al.* Self-assessed quality of life in peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 2001; 21: 215-220.
- Wuerth D, Finkelstein SH, Ciarcia J *et al.* Identification and treatment of depression in a cohort of patients maintained on chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1011-1017.
- Juergensen PH, Wuerth DB, Juergensen DM *et al.* Psychosocial factors and clinical outcome on CAPD. *Adv Perit Dial* 1997; 13: 121-124.
- Lye WC, Chan PSL, Leong SO *et al.* Psychosocial and psychiatric morbidity in patients on CAPD. *Adv Perit Dial* 1997; 13: 134-136.
- Einwohner R, Bernardini J, Fried L *et al.* The effect of depressive symptoms on survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2004; 24: 256-263.
- Juergensen PH, Juergensen DM, Wuerth DB *et al.* Psychosocial factors and incidence of peritonitis. *Adv Perit Dial* 1996; 12: 196-198.
- Troidle L, Watnick S, Wuerth DB *et al.* Depression and its association with peritonitis in long-term peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 350-354.
- Otte C, Marmar CR, Pipkin SS *et al.* Depression and 24-hour urinary cortisol in medical outpatients with coronary heart disease: The Heart and Soul Study. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 241-247.
- Otte C, Neylan TC, Pipkin S *et al.* Depressive symptoms and 24-hour urinary norepinephrine excretion levels in patients with coronary disease: findings from the Heart and Soul Study. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2139-2145.
- Yiriyama R, Weidenfeld J, Pollak Y *et al.* Cytokines, 'Depression due to a general medical condition' and antidepressant drugs. In Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R (eds). *Cytokines, Stress and Depression*. Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, 1999, pp 283-316.
- Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ *et al.* Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 236-244.
- Friend R, Hatchett L, Wadhwa NK *et al.* Serum albumin and depression in end-stage renal disease. *Adv Perit Dial* 1997; 13: 155-157.
- Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI *et al.* SADHART Study Group: Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events. *Circulation* 2003; 108: 939-944.
- Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI *et al.* Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes: evidence from recent clinical trials. *Blood Coagul Fibrinol* 2003; 14: 563-567.
- Barefoot JC, Burg MM, Carney RM. Aspects of social support associated with depression at hospitalization and follow-up assessment among cardiac patients. *J Cardiopulm Rehabil* 2003; 23: 404-412.
- Leggat JE Jr, Orzol SM, Hulbert-Shearon TE *et al.* Noncompliance in hemodialysis: Predictors and survival analysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 139-145.
- Kimmel PL, Varela MP, Peterson RA *et al.* Interdialytic weight gain and survival in hemodialysis patients: effects of duration of ESRD and diabetes mellitus. *Kidney Int* 2000; 57: 1141-1151.
- Novak M, Molnar MS, Szeifert L *et al.* Depressive symptoms and mortality in patients after kidney transplantation: a prospective prevalent cohort study. *Psychosom Med* 2010; 72: 527-534.
- DiMartini A, Crone C, Fireman M *et al.* Psychiatric aspects of organ transplantation in critical care. *Crit Care Clin* 2008; 24: 949-969.
- Weng LC, Dai Y, Huang HL *et al.* Effects of self-efficacy, self-care behaviours on depressive symptom of Taiwanese kidney transplant recipients. *J Clin Nurs* 2008; 17: 1786-1794.
- Shah VS, Ananth A, Sohail GK *et al.* Quality of life and psychosocial factors in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 1283-1285.
- Mehr ZP, Hami M, Eshgh ZM. Anxiety and depression: a comparison between living and cadaveric renal transplant recipients. *Int J Org Transplant Med* 2011; 2: 178-183.
- Baines LS, Joseph JT, Jindal RM. Prospective randomized study of individual and group psychotherapy versus controls in recipients of renal transplants. *Kidney Int* 2004; 4: 1937-1942.
- Willem JK, Stephen LS, Jeffrey CF *et al.* Longitudinal association of depressive symptoms with rapid kidney function decline and adverse clinical renal disease outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 834-844.
- Epidemiology, diagnosis, and management of depression in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 741-752.
- Hedayati SS, Yalamanchili V, Finkelstein FO. A practical approach to the treatment of depression in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int* 2011; 10: 1038-1358.
- Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM *et al.* Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701-709.
- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00946998>
- Streltzer J. Diagnosis and treatment consideration in depressed dialysis patients. *Clin Exp Dial Apheresis* 1983; 7: 254-257.
- Blumenfeld M, Levy NB, Spinowitz B. Fluoxetine in depressed patients on dialysis. *Int J Psychiatry Med* 1997; 27: 71-80.
- Duarte PS, Miyazaki MC, Blay SL *et al.* Cognitive-behavioral group therapy is an effective treatment for major depression in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009; 76: 414-421.



# ATENDIMENTO INTERDISCIPLINAR AOS PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE DUTRA: A CONSTRUÇÃO DE UMA EXPERIÊNCIA

Eudes Oliveira de Alencar  
Natalino Salgado Filho  
Giselle Andrade dos Santos Silva



## INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde – OMS – define saúde como “completo estado de bem-estar físico, mental e social e não meramente a ausência de doença”. A visão de uma saúde inclusiva, universal e promotora não só da saúde física, mas também do bem-estar geral dos indivíduos, é herdeira de uma discussão que tem seu marco de origem na Conferência de Alma-Ata, 1978<sup>1</sup>. A Conferência seguinte, Ottawa (1986)<sup>2</sup>, prevê que os pré-requisitos fundamentais para a saúde são: paz, habitação, educação, alimentação, renda, ecossistema estável, recursos sustentáveis, justiça social e equidade.

No Brasil, a Lei Orgânica da Saúde (LOS)<sup>3</sup> – Lei Nº 8.080 de 19 de setembro de 1990 – define saúde como um estado determinado e condicionado por alguns fatores, “...entre outros, a alimentação, a moradia, o saneamento básico, o meio ambiente, o trabalho, a renda, a educação, o transporte, o lazer e o acesso aos bens e serviços essenciais; os níveis de saúde da população expressam a organização social e econômica do País”.

Os princípios basilares de atendimento previstos na lei brasileira, entre outros, são expressos pela universalidade que prevê o acesso aos serviços de saúde em todos os níveis de assistência; a integralidade, “entendida como conjunto articulado e contínuo das ações e serviços preventivos e curativos, individuais e coletivos, exigidos para cada caso em todos os níveis de complexidade do sistema”<sup>3</sup>; e a participação da comunidade e a descentralização político-administrativa.

A conceituação de saúde contida na lei brasileira concebe um sistema ecológico de saúde, pois inclui – além das questões fundamentais relativas ao sistema de saúde pública – o suprimento de necessidades socioeconômicas que concorrem para sua efetivação, ainda que estejam em outras esferas da administração pública. Trata-se da conhecida abordagem biopsicossocial da pessoa. Ao mesmo tempo, a citação de itens “estranhos” ao que o sentido comum reconhece como “saúde” incorpora os conhecimentos a um só tempo de disciplinas nas áreas humanas, biomédicas e exatas.

## DOENÇA RENAL EM UMA VISÃO HUMANISTA E MULTIDISCIPLINAR

Quando se trata da doença renal, os valores consagrados na legislação brasileira tornam-se realidade, seja na sua descrição, seja na determinação da forma de atendimento. No Brasil, os dados epidemiológicos sobre a doença renal não são precisos<sup>4</sup>, mas basta lembrar que a maioria dos pacientes é tratada no Serviço Único de Saúde (SUS) e, segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, cerca de 90 mil pessoas estavam em terapia renal substitutiva (TRS) em 2010<sup>5</sup> e dentre estas é possível aferir um perfil socioeconômico que enseja abordagens com estratégias multiprofissionais.

Acrescente-se que os grupos de risco incluem pessoas acima de 60 anos de idade, pacientes que normalmente estão mais fragilizados em virtude de comorbidades,

situações familiares instáveis e/ou condição econômica precária. O Brasil ainda não dispõe de dados da prevalência desta situação nos centros de diálise, ainda que esta população represente 39,9% dos pacientes em diálise<sup>6</sup>. Segundo estudo recente entre pacientes nesta faixa etária em TRS nos EUA, entre 16 e 38% apresenta demência, que é um estado de persistente e progressiva disfunção cognitiva, como linguagem, orientação, raciocínio e atenção. Pacientes nestas condições perdem a capacidade cognitiva necessária para o planejamento e sequenciamento de tarefas<sup>7</sup>.

Uma abordagem clínica humanizada pressupõe a visão de homem particular que o Programa Nacional de Humanização (PNH) concebe como:

“humanizar a assistência significa agregar, à eficiência técnica e científica, valores éticos, além de respeito e solidariedade ao ser humano... valorizar a vida humana e a cidadania, considerando, assim, as circunstâncias sociais, étnicas, educacionais e psíquicas que envolvem cada indivíduo... a valorização dos diferentes sujeitos implicados no processo de produção de saúde e enfatiza a autonomia e o protagonismo desses sujeitos, a corresponsabilidade entre eles, o estabelecimento de vínculos solidários e a participação coletiva no processo de gestão”<sup>8</sup>.

O trabalho em equipe tem-se tornado o principal modelo de atendimento clínico hospitalar e é o padrão adotado pelo SUS desde as primeiras conferências nacionais de saúde que lhe deram corpo. A constituição de serviços com estas características promove a superação do modelo exclusivamente biomédico para que sejam abarcadas as múltiplas dimensões de saúde<sup>9</sup>. Este modelo, ainda segundo Peduzzi<sup>9</sup>, assenta-se em três diretrizes principais: vínculo terapêutico, gestão colegiada e transdisciplinaridade.

É ancorado nestes parâmetros que se fundamenta o modelo multiprofissional adotado no Hospital Universitário Presidente Dutra (HUPD) no atendimento aos pacientes renais. O foco comum da equipe no desenvolvimento das atividades preventivas e da TRS confere a característica interdisciplinar ao atendimento no serviço de nefrologia. Nesse sentido, adota-se a definição de que a equipe multiprofissional é uma modalidade de trabalho coletivo construída por meio da relação recíproca, de dupla mão, entre as múltiplas intervenções técnicas e a interação dos profissionais de diferentes áreas, configurando, através da comunicação, a articulação das ações e a cooperação<sup>9</sup>.

## FORMAS DISCIPLINARES DE INTERVENÇÕES EM SAÚDE

As palavras protagonismo, autonomia, corresponsabilidade e a expressão vínculos solidários consagradas no PNH e na conceituação de saúde do SUS sugerem uma nova forma de tratar o paciente que, conforme Iribarry<sup>10</sup> e Costa<sup>11</sup>, podem ser nas formas multidisciplinar, pluridisciplinar, interdisciplinar e transdisciplinar.

Jean Piaget é o criador da palavra transdisciplinar<sup>12</sup>. Durante um colóquio sobre interdisciplinaridade na Unesco, realizado em Nice, em 1970, Piaget preconizou a superação da interdisciplinaridade pela transdisciplinaridade em seu célebre discurso: “Problemas gerais da investigação interdisciplinar”. Baseados em Piaget, Iribarry<sup>10</sup> e Costa<sup>11</sup> conceituam estas relações da seguinte forma:

1. Multidisciplinaridade – ocorre quando “à solução de um problema torna necessário obter informação de duas ou mais ciências ou setores do conhecimento, sem que as disciplinas envolvidas no processo sejam elas mesmas modificadas ou enriquecidas”.
2. Interdisciplinaridade – o termo interdisciplinaridade deve ser reservado para designar “o nível em que a interação entre várias disciplinas ou setores heterogêneos de uma mesma ciência conduz a interações reais, a certa reciprocidade no intercâmbio levando a um enriquecimento mútuo”.
3. Transdisciplinaridade – o conceito envolve “não só as interações ou reciprocidade entre projetos especializados de pesquisa, mas a colocação dessas relações dentro de um sistema total, sem quaisquer limites rígidos entre as disciplinas”.

## COMO INTER-RELACIONAR OS ATORES EM UM ESPAÇO MULTIDISCIPLINAR?

A publicação da RDC 154<sup>13</sup> apenas define o mínimo de técnicos que cada serviço de diálise deve ter. Silencia quanto à forma em que se dará a interação entre os diversos conhecimentos. De fato, há grande quantidade de literatura tratando exclusivamente dos modelos relacionais do atendimento entre os vários profissionais que compõem atualmente um corpo clínico hospitalar, alguns destes, até pouco tempo, totalmente estranhos aos serviços de saúde. A despeito disso, a formação acadêmico-teórica de cada profissional ainda padece da carência de aprofundamento e treino prático (estágios) no compartilhar de cada conhecimento como um elemento complementar de outro conteúdo teórico. Este, uma vez interconectado, ajuda a compor uma visão do todo que, neste particular, é maior que a soma de suas partes. A principal dificuldade neste processo nos serviços de saúde se dá por hábitos arraigados, alguns deles gestados ao longo dos anos, pelo discurso médico hegemônico e sua presença quase exclusiva no ambiente hospitalar.

O serviço de nefrologia do Hospital Universitário Presidente Dutra tem desenvolvido uma experiência interdisciplinar que abrange desde os serviços de tratamento conservador da doença renal, passando pela hemodiálise e diálise peritoneal, até o transplante. Os diversos profissionais envolvidos realizam suas atividades de forma interdependente, relacional contínua – que enseja a troca constante de informações tanto sobre o paciente, como sobre os aspectos técnicos particulares que cada visão profissional oferta no atendimento. Con-

vém afirmar, entretanto, que se vive um processo de aprendizado, o que inclui planejamento e iniciativas, algumas delas eficazes, outras nem tanto, de acordo com as demandas que se percebem no trato com os pacientes. A característica de estar em movimento permite que modelos sejam continuamente questionados por qualquer dos participantes, no propósito de que cada disciplina contribua com o máximo de eficácia possível.

Compreende-se que é exigência da prática clínica médica atual, ou qualquer das áreas técnicas cooperadoras no sistema de saúde concebido de forma multiprofissional, a presença de novas competências para interagir, relacionar-se na horizontalidade, saber acolher a perspectiva do outro e incluí-la em sua própria forma de realizar seu trabalho.

Dar, porém, a cada paciente um atendimento interdisciplinar sistêmico apresenta desafios complexos. Por complexo, quer-se resgatar o verdadeiro sentido da palavra que fala de conjunto, todo coerente, cujos diversos atores participam de numerosas relações de interdependência. A dinâmica do serviço de saúde pública, considerando-se o volume de pessoas atendidas, pede a otimização de vários recursos, inclusive humanos. Entre outros, a gestão do espaço físico de consultórios, o *timing* da abordagem, o tempo de cada atendimento e a disponibilização de equipamentos.

Por evidente, este compartilhar de saberes e pacientes não está isento de acidentes de percurso. A questão está em tornar os obstáculos ou as contramarchas em aprendizado. Aprender, por exemplo, que cada saber não detém a exclusividade sobre a doença renal que, como se sabe, implica vários aspectos da vida para além da prescrição médica ou de qualquer outra forma de conhecimento.

Assim que, quanto mais se agrega luz a cada faceta do sofrimento do indivíduo adoecido, tanto mais se proporciona a ele a capacidade de enfrentamento, a motivação na adesão ao tratamento e por fim é possível, nesta multiplicidade de informações e cuidados, promover a educação e um comportamento proativo quanto ao autocuidado e ainda melhor autonomia deste paciente.

## RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL NA NEFROLOGIA NO HUPD

O programa de residência multiprofissional teve início em 19/04/2010 e veio agregar à base original de técnicos existentes o incremento à diversidade de atendimentos e ampliação da oferta de profissionais no atendimento nefrológico do Hospital Universitário Presidente Dutra. Atualmente, inclui o primeiro e segundo ano da residência multiprofissional em nefrologia, há 23 alunos. Os programas de cada área de conhecimento estão destinados a cobrir, ao longo do aprendizado, todos os setores do serviço nefrológico. O programa de residência inclui as seguintes profissões: terapia ocupacional, educação física, odontologia, fisioterapia, farmácia. Além destas, participam do programa aquelas que estão previstas na RDC 154: psicologia, nutrição, enfermagem e serviço social.

Resultados como diminuição do tempo de hospitalização, melhor preparo dos pacientes para TRS, aumento da aderência ao tratamento na pré e pós-diálise, indicam que a abordagem interdisciplinar resulta em grau superior de resultados na qualidade de vida dos pacientes e na condução do tratamento desde suas primeiras etapas<sup>4</sup>.

No Brasil, por enquanto, mesmo que se registrem resultados positivos com o atendimento interdisciplinar no tratamento de doentes renais crônicos, ainda dispomos de pouca pesquisa. Nossos referenciais refletem pesquisas norte-americanas. Para além da legislação existente que normatiza os serviços, precisamos de mais estudos que considerem características particulares do povo brasileiro e dentro deste universo, das particularidades socioculturais das grandes regiões do País.

Ainda, conforme Bastos<sup>14</sup>, existem três modelos de manejo dos doentes renais crônicos (DRC): 1. pacientes sem acompanhamento ou com acompanhamento clínico não nefrológico; 2. pacientes com acompanhamento nefrológico convencional – no caso, apenas pelo médico nefrologista; 3. pacientes com acompanhamento nefrológico interdisciplinar.

Diversas pesquisas realizadas a partir dos anos 1990 demonstraram que o último modelo é superior aos outros dois. Devins<sup>15</sup> aponta que pacientes em pré-diálise atendidos por grupo interdisciplinar tiveram sobrevida de 8 meses a mais depois de entrar no tratamento dialítico, em comparação com aqueles que tão somente receberam os cuidados médicos básicos. O primeiro manejo referido anteriormente, lamentavelmente ainda presente no serviço de saúde nacional, impede ou atrasa que o paciente tenha a atenção especializada a tempo de evitar o agravamento tanto da doença renal, como das complicações que ela promove. Representa um grande desafio ao serviço de saúde pública dar ao paciente renal a possibilidade de diagnóstico precoce<sup>6</sup>e, por conseguinte, um tratamento conservador que lhe garanta mais qualidade de vida. No segundo caso citado, conforme informa Bastos<sup>14</sup>, o principal problema tem a ver com a multiplicidade de intervenções e cuidados, mesmo clínicos, que os pacientes necessitam e terminam por não serem atendidos porque estão limitados a um único profissional.

O HUPD tem estabelecido uma meta ambiciosa de ampliar os profissionais envolvidos nos serviços nefrológicos por meio de sua residência multiprofissional, principalmente direcionada aos pacientes que estão em TRS, porque está amparado em resultados positivos que refletem os demais centros que adotam formato similar. O desafio que está posto à pesquisa é traduzir estas avaliações em medidas que os expressem em uma linguagem acadêmica, que valide o modelo e o torne passível de qualificação e reprodução em todo o país.

## AVANÇOS E POSSIBILIDADES NO CAMPO DA INTERDISCIPLINARIEDADE

Considerando-se que a doença renal tende, ao longo do tempo, para a cronicidade e é produtora da diminuição



da qualidade de vida do doente e ainda acarreta limitações de várias ordens<sup>16</sup>, a utilização do manejo interdisciplinar representa a ampliação da compreensão de homem, pois remete a uma visão integral do sujeito da doença e afastamos do tratamento medicalizante, reducionista e compartimentalizado, que dominou a medicina ao longo do século XX.

Com a introdução do serviço de multiprofissional de relação interdisciplinar em nefrologia no HUPD, constataram-se alguns resultados importantes que, no momento, são fruto de pesquisa de satisfação com os clientes – aqui entendidos pacientes e corpo profissional – que é realizada semestralmente; e das trocas de informações e impressões que se realizam entre a equipe. Estes são alguns dos resultados percebidos:

1. Houve aumento expressivo da aderência ao longo do tratamento resultante da educação e instrução do paciente, tanto da doença renal, como das comorbidades e doenças de base.
2. Pacientes de comportamentos e posturas mais aversivas à TRS foram abordados de variadas formas, abrindo para estes a oportunidade de expor suas resistências e clarificação.
3. A melhora na informação dos pacientes, uma vez que os temas importantes relativos às doenças renais são constantemente abordados em linguagens e disciplinas variadas.
4. Que os índices qualitativos do serviço de nefrologia têm sido alcançados dentro dos parâmetros determinados pelos protocolos normativos adotados no Brasil conforme a legislação vigente<sup>17</sup>, o que tem resultado em satisfação dos pacientes;
5. A diminuição do tempo de recuperação psicoemocional dos pacientes que entraram de maneira abrupta em TRS, devido à múltipla atenção recebida.

### ATIVIDADES COM MELHORES RESULTADOS NO ATENDIMENTO

#### TRANSPLANTE

O serviço de transplante do HUPD foi iniciado em 18/03/2000. Ao longo deste tempo, foram realizados 347 (dado apurado em 28 de setembro de 2011) transplantes entre doadores vivos e falecidos. A despeito do esforço contínuo da equipe médica envolvida, foram verificadas dificuldades quanto ao tipo de expectativa desenvolvida pelos pacientes, além de questões que fugiam à abordagem médica. Em outubro de 2010, criou-se um espaço para que os pacientes, antes do atendimento ambulatorial para consulta pré-transplante, tenham a oportunidade de esclarecer crenças e preconceitos a respeito desta TRS. Entre as questões principais tratadas nas reuniões, figuram, especialmente entre as pessoas com menor instrução: dificuldade em compreender o discurso técnico-científico<sup>18</sup>, implicações envolvidas na cirurgia, mecanismo de doação e questões relativas aos medicamentos imunossuppressores. Além disso, apresentam dúvida

quanto aos resultados clínicos para a vida pessoal (doador e receptor) e o tempo de duração do enxerto. Discutem-se ainda as representações que os próprios pacientes têm a respeito do que significa o transplante. A quase totalidade destes pacientes verbaliza a opção pelo transplante como uma fuga à diálise, à qual se referem como um sofrimento. Durante os encontros, quando estimulados por perguntas, é perceptível como alguns não conseguem explicar até mesmo por que estão ali para realizar os procedimentos iniciais que culminarão em um provável transplante.

A decisão de criar uma reunião que compartilhasse informações com os pacientes resultou da percepção de médicos, enfermeiros, serviço social e psicologia. No encontro, realizado semanalmente, é criado um momento em que por meio de uma conversa, os pacientes expressam livremente suas dúvidas, temores, incompreensões. Ali são acolhidos e ouvidos sem julgamento, em um processo de educação e empoderamento. Com frequência, dramas pessoais e familiares encontram espaço para serem aclarados e encaminhados de maneira satisfatória. A interação com os médicos durante a consulta melhorou e possibilitou que se dediquem aos temas mais específicos de sua atividade.

#### HEMODIÁLISE E DIÁLISE PERITONEAL

O serviço de TRS dialítica do HUPD atende atualmente 156 pacientes, dos quais 148 em hemodiálise e 8 em diálise peritoneal. Além do atendimento multiprofissional que ocorre durante o tratamento, aqui compreendido na concepção da multidisciplinaridade – quando os profissionais realizam suas atividades cada qual em seu momento, porém independentes uns dos outros, o que não significa que não haja interação. De fato, informações são frequentemente trocadas, inclusive com indicação de atendimento para pacientes entre os elementos da equipe.

A direção buscada, porém, é para programar a interdisciplinaridade nesta área<sup>11</sup>. No momento, diante de questões que envolvem desistência de tratamento, dificuldade de o paciente aderir completamente às prescrições dietéticas e medicamentosas, absenteísmo, complicações clínicas, pouca participação das famílias, quando se detecta situações de deterioração nos autocuidados demonstrados pelo paciente, entre outras questões. Situações conforme as descritas são resolvidas ou enfrentadas com reuniões que envolvem toda a equipe diretamente relacionada com o paciente.

Qualquer dos membros da equipe pode sugerir a reunião que, normalmente, é dirigida pelo serviço social. Reunidos todos os participantes, a questão é colocada para que todos tomem conhecimento. O paciente e seu acompanhante ou familiar podem, em um primeiro momento, esclarecer as razões que foram alegadas pela equipe como problemáticas e impedoras para que se alcance os melhores resultados com o tratamento. Os membros da equipe, a partir deste momento, ficam livres para se manifestar de acordo com sua impressão.

Caso se conclua que as alegações apresentadas pelo paciente e/ou familiar não se justificam, procede-se ao



contraditório, sempre para educar e informar. Sugestões e propostas são colocadas e discutidas em concordância com o paciente. Cada reunião deve finalizar com um encaminhamento e registro do que foi discutido e decidido. O índice de resultados positivos é próximo de 90%, com destaque para os casos de dificuldade de relação do paciente com o tratamento.

A negação em confeccionar a fístula arteriovenosa, no caso de pacientes com início repentino da hemodiálise, tem exigido atenção particular. Nessa situação, com algumas exceções, adota-se a reunião com a equipe multiprofissional. Mais frequente é que os profissionais médicos, assistentes sociais e psicólogos trabalhem os pacientes nestas condições, a fim de obter a adesão na confecção da fístula, o que, em certos casos, requer paciência e interesse genuíno pelo paciente, a fim de lhe dar confiança e motivação.

### EDUCAÇÃO PARA A SAÚDE – GRUPO DE ACOLHIMENTO

Desde 2008, a equipe do serviço de nefrologia realiza dois encontros mensais ao qual se denominou Grupo de Acolhimento, que atende pacientes e familiares de doentes renais crônicos e tem o objetivo de criar um espaço de comunicação formal entre a equipe e os usuários em TRS. A coordenação desta atividade está a cargo da psicologia, auxiliada por membros da terapia ocupacional, nutrição, enfermagem, corpo médico do HUPD e serviço social. Mais recentemente, com o advento da residência multiprofissional, foram incluídas educação física, odontologia e farmácia.

Um dos principais objetivos do encontro é a educação para a saúde, o que ocorre por meio de palestras realizadas pelos profissionais listados e de dinâmicas que facilitam a participação dos usuários e familiares a esclarecer dúvidas e agregar conhecimento sobre tratamentos e práticas que favoreçam a qualidade de vida. Entre os temas mais frequentes, estão aqueles que tratam da cronicidade da doença renal, transplante renal, cuidados especiais com doenças de base à doença renal e suas comorbidades, aspectos emocionais e nutricionais.

### CONCLUSÃO

Relatórios clínicos e pesquisas no âmbito de epidemiologia da doença renal em várias partes do mundo têm demonstrado que, em particular, nas últimas duas décadas houve um aumento vertiginoso de pessoas com esta enfermidade que evoluem para a cronicidade, o que a torna um problema de saúde pública mundial. Ao mesmo tempo, ainda que se tenha alcançado grandes avanços tecnológicos no tratamento em anos recentes e novos conhecimentos tenham sido acrescentados e ratificados pela legislação e pela pesquisa, pelo menos no Brasil falta-no suma sistemática que dê conta do diagnóstico precoce da doença e permita uma melhor perspectiva de

desfecho, prolongando ao máximo a adoção da TRS como elemento terapêutico.

Há ainda um longo caminho a ser percorrido. O modelo interdisciplinar ainda precisa ser difundido e aperfeiçoado cada vez mais. A contribuição de todas as disciplinas envolvidas no enfrentamento desta importante morbidade tem demonstrado, em nossa experiência no HUPD, que o atendimento interdisciplinar é mais que promissor, é uma necessidade.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Mundial de Saúde. Conferência internacional sobre cuidados primários em saúde. Alma-Ata: OMS; 1978. Disponível em <http://www.opas.org.br/promocao/uploadArq/Alma-Ata.pdf>.
2. Organização Mundial de Saúde. Primeira conferência internacional sobre promoção da saúde. Ottawa: OMS; 1986. Disponível em: <http://www.opas.org.br/promocao/uploadArq/Ottawa.pdf>.
3. Brasil. Lei no. 8.080, de 19 de setembro de 1990 - Lei Orgânica da Saúde. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília, DF; 1990. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L8080.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8080.htm).
4. Bastos MG, Carmo WB, Abrita R, et al. Doença renal crônica: problemas e soluções. *J Bras Nefrol* 2004; 26: 202-215.
5. Sociedade Brasileira de Nefrologia. OF/SEC/0084/2011. Disponível em: <http://www.abramet.org.br/Arquivos/Downloads/6b22a871feb82025042a94724879ce77.pdf>.
6. Bastos RM, Bastos MG, Bastos RV et al. Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3, 4 e 5 em Adultos. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55: 40-44.
7. Tamura MK, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int* 2011; 79: 14-22.
8. Macedo PCM. Desafios atuais no trabalho multiprofissional em saúde. *Rev SBPH* 2007; 10: 33-41.
9. Peduzzi M. Equipe Multiprofissional de Saúde: conceito e tipologia. *Rev Saúde Pública* 2001; 35: 103-109.
10. Iribarry IN. Aproximações sobre a transdisciplinaridade: algumas linhas históricas fundamentos e princípios aplicados ao trabalho de equipe. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 2003; 16: 483-490.
11. Costa RP. Interdisciplinarity and health staffs: conceptions. *Mental* 2007; 5(8): 107-124.
12. Piaget J. The epistemology of interdisciplinary relationships. *OECD* 1972; 3: 136-139.
13. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada nº 154 de 15 de junho 2004. Estabelece o regulamento técnico para o funcionamento dos serviços de diálise. Disponível em: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/16440-154.html>.
14. Bastos MG. Abordagem interdisciplinar no manejo da doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2006; 28: 36-39.
15. Devins GM, Mendelsohn DC, Barré PE et al. Predialysis psychoeducational intervention extends survival in CKD: a 20-year follow-up. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1088-1098.
16. Santos FR, Filgueiras MST, Chaoubah A et al. Efeitos da abordagem interdisciplinar na qualidade de vida e em parâmetros laboratoriais de pacientes com doença renal crônica. *Rev Psig Clin* 2008; 35: 87-95.
17. Barros MS, Lugon JR, Rembold SM et al. Perfil do doente renal crônico no ambulatório multidisciplinar de um hospital universitário. *Acta Paul Enferm* 2009; 22: 501-504.
18. Avesani, CM, Bregman R, Lemos CCS et al. Tratamento da doença renal crônica: estratégias para o maior envolvimento do paciente em seu auto-cuidado. *J Bras Nefrol* 2008; 30: 83-87.

# SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA E FUNÇÃO RENAL: FATOS E FALÁCIAS

Bruno Gualano



## INTRODUÇÃO

A creatina (ácido metilguanidino acético) é uma amina de ocorrência natural encontrada no músculo esquelético e sintetizada pelo fígado, rins e pâncreas. Além disso, pode ser obtida via alimentação, especialmente pelo consumo de carnes. Cerca de 95% de seu conteúdo localiza-se no músculo esquelético, sendo o restante distribuído no cérebro, intestino, músculo liso e testículos. A excreção da creatina ocorre por meio de sua conversão irreversível e não enzimática, a creatinina, a qual é eliminada pelos rins<sup>1</sup>.

Atualmente, os efeitos ergogênicos da suplementação de creatina sobre o desempenho físico-esportivo são bem documentados<sup>2,3</sup>. Além disso, estudos recentes têm demonstrado que a suplementação de creatina pode trazer benefícios a pacientes acometidos por certas doenças musculares, neurodegenerativas, metabólicas e osteoarticulares<sup>3-5</sup>. Em contrapartida, ainda pairam dúvidas acerca da segurança desse suplemento, sobretudo no que tange à função renal.

Este capítulo tem como objetivo discorrer sobre o possível impacto da suplementação de creatina sobre a função renal, com destaque às lacunas da literatura e o atual “estado-da-arte”.

## UM BREVE HISTÓRICO DA CONTROVÉRSIA: O IMPACTO DOS RELATOS DE CASO E SUAS GENERALIZAÇÕES

Dias após os nefrologistas britânicos Pritchard e Kalra<sup>6</sup> terem publicado um relato de caso no prestigiado periódico *The Lancet*, sugerindo haver “fortes evidências” de que a suplementação de creatina era responsável pela deterioração na função renal de um homem de 25 anos, que sofria de glomerulosclerose e síndromes nefróticas

há oito anos, a revista francesa *L'Equipe* alarmou seus leitores acerca do “perigo iminente” da creatina. Segundo Poortmans e Francaux<sup>7</sup>, esses rumores foram rapidamente repercutidos em toda a Europa, alarmando usuários do suplemento e pesquisadores. De fato, novos relatos de caso surgiram associando a suplementação de creatina à deterioração da função renal.

Koshy *et al*<sup>8</sup>, por exemplo, indicaram a suplementação de creatina como causadora de nefrite intersticial aguda e lesão tubular focal em um homem de 25 anos aparentemente saudável. Esse indivíduo apresentou aumento nas concentrações séricas de creatinina (2,3mg/dL) e pressão arterial (160/100mmHg) enquanto fazia uso do suplemento e teve esses parâmetros normalizados quando da interrupção do consumo. Infelizmente, os autores não forneceram mais informações acerca do histórico clínico do sujeito.

Barisic *et al*<sup>9</sup> empregaram com sucesso a suplementação de creatina (20g/dia durante 12 dias, seguidos por 5g/dia ao longo de 28 meses) no tratamento de um jovem de 18 anos com encefalopatia mitocondrial. Apesar da melhora observada no quadro neurológico do paciente, os autores relataram deterioração na função renal após 28 meses de intervenção, conforme indicado pela redução no *clearance* de creatinina e retenção de ureia. Barisic *et al* (2002) ressaltaram, no entanto, que o paciente sofria de doença renal crônica desde os 15 anos (*clearance* de <sup>51</sup>Cr-EDTA = 28mL/min/1,73m<sup>3</sup>). Diante disso, os autores concluíram que a deterioração verificada ao longo do tratamento foi provavelmente “devido mais ao próprio curso natural (da doença renal preexistente) do que em função da suplementação de creatina”.

Revai *et al*<sup>10</sup> também relataram um caso no qual um indivíduo de 22 anos de idade, usuário de esteroide anabolizante (metandiona) e creatina em grande quantidade (200g/dia), apresentava glomerulonefrite mem-

branoproliferativa difusa do tipo I. Os autores associaram esse quadro ao uso da suplementação de creatina. Entretanto, a vertiginosa dosagem de creatina ingerida (10-100 vezes superior àquelas utilizadas na literatura), bem como o uso de esteroides anabolizantes, potencial causador de nefropatias, comprometem as audaciosas conclusões dos autores.

Thorsteinsdottir *et al*<sup>11</sup> atribuíram à suplementação de creatina (15g/dia por 6 semanas) o quadro de nefrite intersticial aguda em um homem de 24 anos de idade. Quando se apresentou ao hospital, esse indivíduo demonstrou reduzido *clearance* de creatinina (30mL/min), retenção de ureia (30mg/dL) e elevações nas concentrações de creatinina e proteinúria (3,8mg/dL e 386mg/24h, respectivamente). A inflamação intersticial foi diagnosticada por meio de biópsia renal. O paciente foi hospitalizado e orientado a deixar de consumir todos os suplementos nutricionais. Após cinco dias, a função renal foi normalizada e a proteinúria cessou. Apesar dos inúmeros suplementos ingeridos pelo sujeito, os autores concluíram que o agente nefrotóxico foi a creatina, já que não encontraram na literatura associações entre o consumo de outros suplementos e deterioração na função renal. Entretanto, não podem ser descartados os efeitos do consumo simultâneo desses suplementos, bem como a possibilidade de contaminação, por adulterantes ou impurezas, de alguns deles. Além disso, salienta-se o fato de que a dosagem de creatina ingerida semanalmente pelo sujeito se assemelha à quantidade desse nutriente obtida via dieta (aproximadamente 2g/dia). Diante do pequeno número de casos na literatura, todavia, Thorsteinsdottir *et al*<sup>11</sup> admitem que a suplementação de creatina tem baixo poder nefrotóxico. Mesmo assim, os autores propõem que a *nefrite intersticial induzida por creatina* seja um diagnóstico diferencial em insuficiências renais agudas em atletas.

Ante o número crescente de relatos de caso sugerindo prejuízos à função renal em decorrência da suplementação de creatina, alguns países, como a França, optaram por proibirem a comercialização desse suplemento. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da portaria nº 222 (24 de março de 1998), que discorre sobre as normas técnicas referentes a alimentos para praticantes de atividade física, vetou a comercialização da creatina. A essa posição, tecemos duas críticas. A primeira refere-se a sua natureza simplista e generalista em se taxar um suplemento nutricional como "seguro ou não". Os suplementos hiperproteicos (cuja comercialização é permitida no Brasil), por exemplo, não possuem riscos aparentes a indivíduos saudáveis. No entanto, a ingestão extra de proteína em doentes renais crônicos poderia ser prejudicial. Da mesma forma, é importante que se estabeleça a segurança da creatina nas mais diversas situações fisiopatológicas, ressaltando aquelas em que o consumo é livre de riscos. Outro problema dessa decisão consiste na capacidade de formar opinião, entre os leigos e especialistas, que ela carrega consigo. Não raras vezes essa proibição é vista como *status quo*, ou

seja, uma prova irrefutável do potencial risco da creatina à saúde. Dessa maneira, a evidência científica assume lugar secundário diante das imposições das agências reguladoras, em clara inversão de papéis.

É comum observar inúmeros especialistas da área de saúde condenando o consumo de creatina veementemente, sobretudo com a alegação de que esse suplemento é prejudicial à função renal. A dedução é simples e até mesmo lógica: a creatina é convertida espontaneamente a creatinina, a qual é excretada pelos rins. O excesso de creatina obtida pela suplementação geraria uma sobrecarga renal ao ser excretada. Entretanto, apenas estudos longitudinais, controlados e de longo prazo poderiam comprovar ou refutar essa hipótese. Nos próximos subtópicos, esses estudos serão revisitados.

### ESTUDOS EM MODELO ANIMAL: O QUE ELES NOS ENSINAM?

Edmunds *et al*<sup>12</sup> investigaram os efeitos da suplementação de creatina em ratos Han:Sprague Dawley (SPRD-cy), modelo bem aceito de doença renal policística. Os animais foram divididos em grupos controle ou creatina. Os resultados indicaram que o grupo creatina, quando comparado ao controle, apresentou piora na função renal, conforme evidenciado pela diminuição do *clearance* de creatinina, aumento da creatinina (apenas nos machos) e retenção de ureia. Além disso, a creatina provocou a progressão da doença renal policística, com base nos dados de peso renal, conteúdo de fluido renal e *scores* císticos. Os autores sugeriram, diante dos achados, cautela ao se administrar creatina, principalmente em indivíduos com doença renal preexistente.

Taes *et al*<sup>13</sup> também investigaram o efeito da suplementação de creatina quando há modelo de doença renal preexistente. Para tanto, utilizaram ratos com insuficiência renal induzida pela remoção cirúrgica de 2/3 do tecido renal. Foram formados quatro grupos: falso-operados controle (n = 10), falso-operados creatina (n = 10), 2/3 nefrectomizados controle (n = 12) e 2/3 nefrectomizados creatina (n = 11). Depois de quatro semanas de intervenção, os dados de cistatina C, inulina, *clearance* de ureia, de creatinina e de albumina e excreção urinária de proteína não sofreram efeito da suplementação de creatina, tanto nos ratos nefrectomizados quanto nos falso-operados. Os autores concluíram, portanto, que a suplementação de creatina não causa danos à função renal, mesmo havendo doença renal preexistente. A divergência nos achados de Taes *et al*<sup>13</sup> e Edmunds *et al*<sup>12</sup> poderia ser explicada pelas diferenças de modelo experimental.

Ferreira *et al*<sup>14</sup>, em contrapartida, investigaram os efeitos da suplementação de creatina em ratos saudáveis submetidos ou não a treinamento. Nesse trabalho, quatro grupos foram estudados durante 10 semanas, a saber: apenas creatina, apenas placebo, creatina + exercício, placebo + exercício. Somente o primeiro grupo apresentou redução no ritmo de filtração glomerular e no fluxo



plasmático renal, avaliados por meio de *clearances* de inulina e paramino-hipurato, respectivamente. Uma vez que o grupo treinado não apresentou diminuição de filtração glomerular e fluxo plasmático renal, é possível que o exercício concomitante à suplementação possa ter minimizado os supostos efeitos deletérios da creatina, prevenindo vasoconstrição. Os autores alertam para os riscos da suplementação irrestrita de creatina, principalmente a longo prazo.

Os achados contraditórios advindos de estudos com modelos experimentais não surpreendem. De fato, a relevância do emprego de modelos animais no estudo do metabolismo da creatina é bastante questionável, pois esse nutriente não é habitualmente (ou evolutivamente) encontrado na dieta dessas espécies. Já em humanos, o consumo habitual de creatina na dieta varia de 1-2g por dia, podendo chegar a 7g por dia em consumidores de carnes<sup>15</sup>. Sendo assim, seria surpreendente se, ao longo da evolução, animais carnívoros não apresentassem adaptações diferenciadas ao elevado consumo dietético de creatina. A rápida e completa biodisponibilidade de creatina observada em humanos<sup>16</sup>, em contraste com a total incapacidade absorptiva em animais herbívoros como cavalos<sup>16</sup> sugere que tais adaptações são realmente prováveis. É importante salientar que os efeitos da suplementação de creatina são heterogêneos mesmo em espécies evolutivamente próximas. O elegante estudo de Tarnopolsky *et al*<sup>17</sup> demonstrou que ratos suplementados com creatina apresentaram hepatite, porém o mesmo não se verificou em camundongos. Interessantemente, nenhuma das espécies experimentou deterioração na função renal.

Diante do exposto, pode-se afirmar que os achados obtidos em estudos com modelo animal não podem ser prontamente extrapolados para humanos e, portanto, pouco contribuem para a compreensão do papel da suplementação de creatina sobre a função renal.

### ESTUDOS LONGITUDINAIS COM HUMANOS: ONDE ESTÁ A CONTROVÉRSIA?

Poortmans *et al*<sup>18</sup> foram os pioneiros na avaliação prospectiva da função renal em sujeitos suplementados com creatina. Os pesquisadores suplementaram cinco sujeitos saudáveis com creatina (20g/dia por cinco dias) ou placebo em um modelo *cross-over*. Análises de creatina e creatinina urinária e plasmática, albuminúria e proteinúria foram realizadas. Os resultados revelaram que, a despeito do aumento nas concentrações séricas e urinárias de creatina, o *clearance* de creatinina e as taxas de excreção de albumina e proteína permaneceram inalterados. Diante dos achados, os autores concluíram que a suplementação aguda de creatina não tem efeito na função renal. A reduzida amostra desse estudo pode ser considerada uma grave limitação. Além disso, a ausência de marcadores mais precisos para a avaliação do ritmo de filtração glomerular não permitiu maiores conclusões.

A mesma equipe de pesquisa investigou o efeito crônico da suplementação de creatina na função renal<sup>19</sup>. De maneira retrospectiva, os autores determinaram o *clearance* de creatinina, albumina e ureia em usuários (dez meses a cinco anos) ou não de creatina. Os resultados não demonstraram diferenças significativas entre os grupos. Diante disso, os autores concluíram que a suplementação de creatina, a médio e longo prazo, também não afetava a função renal. As críticas a esse trabalho referem-se à natureza retrospectiva do estudo e, novamente, à ausência de marcadores precisos de avaliação da função renal.

Robinson *et al*<sup>20</sup> também investigaram possíveis efeitos deletérios da suplementação de creatina em homens e mulheres, utilizando-se de 26 parâmetros clínicos. Os autores dividiram a amostra, composta por 48 sujeitos fisicamente ativos, em 7 grupos, para avaliar distintamente os protocolos de "carregamento" de creatina (20g/dia durante 5 dias) e "manutenção" (20g/dia durante 5 dias seguidos por 3g/dia ao longo de 8 semanas). Os sujeitos submetidos ao protocolo de "carregamento" foram avaliados após 1 dia ou 6 semanas do término da suplementação. Já os indivíduos submetidos ao protocolo de "manutenção" foram subdivididos em grupos que realizavam ou não treinamento de força. Os pesquisadores consideraram que a suplementação de creatina não apresentou efeitos deletérios clinicamente importantes. Contudo, foram documentados aumentos nas concentrações de ureia e creatinina nos grupos suplementados com creatina durante 5 dias e 8 semanas, respectivamente. Os autores interpretaram essas alterações como de "baixa relevância clínica", citando, sobretudo, as limitações da creatinina como marcador do ritmo de filtração glomerular em sujeitos suplementados com creatina (que serão discutidas com mais profundidade mais adiante).

Kreider *et al*<sup>21</sup> desenvolveram estudo retrospectivo para investigar os efeitos crônicos da creatina na função renal. Noventa e oito atletas profissionais de futebol americano receberam creatina de maneira aberta (ou *open label*, na qual os voluntários escolhiam consumir ou não o suplemento, bem como a quantidade e o tempo de consumo) e, ao final do estudo, foram categorizados em usuários de creatina por zero a seis meses ( $n = 12$ ), sete a 12 meses ( $n = 25$ ), 12 a 21 meses ( $n = 17$ ) e não usuários de creatina ( $n = 44$ ). Todos os voluntários foram avaliados por meio de 69 parâmetros clínicos, incluindo marcadores de função renal, em diversas fases do treinamento. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os consumidores de creatina e o grupo controle, razão pela qual os autores concluíram que, em atletas submetidos a treinamento intenso, a suplementação de creatina parece não afetar nenhum parâmetro clínico. Novamente, as críticas a esse trabalho dizem respeito à ausência de distribuição aleatória e prospectiva dos grupos e à falta de marcadores precisos para avaliação da função renal.

Para verificar se a suplementação de creatina aumenta a formação de compostos citotóxicos, Poortmans *et al*<sup>22</sup> suplementaram 20 homens saudáveis (21g/dia du-



## CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES CIENTÍFICAS E PRÁTICAS

rante 14 dias) e avaliaram a concentração urinária de formaldeído, metilamina e formato antes e após a intervenção. Os resultados indicam aumentos substanciais nas concentrações de formaldeído (4,5 vezes) e metilamina (9,2 vezes). Entretanto, dados de função renal (ex.: *clearance* de creatinina e albuminúria) não foram alterados. Os autores concluíram que, a despeito da formação de compostos citotóxicos (dentro do limite de segurança) em decorrência da suplementação de creatina, a função renal é preservada. No entanto, esse estudo deve ser observado com grande cautela, tendo em vista as ausências de marcadores precisos de função renal e grupo controle. Estudos controlados devem elucidar a relevância desses metabólitos na fisiopatologia renal, sobretudo a longo prazo.

Recentemente, nosso grupo realizou uma série de estudos prospectivos para investigar se a suplementação de creatina afetava a função renal em populações saudáveis e com (ou sob risco de) doença renal crônica. Nesses trabalhos, foram empregados parâmetros precisos para a determinação do ritmo de filtração glomerular, como o *clearance* de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ .

No primeiro desses estudos, nossa equipe demonstrou que a suplementação de creatina (10g/dia durante 3 meses) não prejudicava a função renal (avaliada pelas contrações séricas de cistatina C) de indivíduos saudáveis engajados em treinamento físico aeróbico<sup>23</sup>.

Em seguida, nosso grupo apresentou um caso prospectivo no qual um atleta universitário, sob dieta hiperproteica (2,8g/kg/dia) e com rim único, foi suplementado com creatina por 35 dias (20g/dia durante 5 dias seguidos por 5g/dia durante 30 dias). Como resultado da intervenção, o ritmo de filtração glomerular, mensurado pelo *clearance* de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ , permaneceu virtualmente idêntico (antes: 81,6mL/min/1,73m<sup>2</sup>; após: 82,0mL/min/1,73m<sup>2</sup>). As taxas de proteinúria e albuminúria também não foram modificadas. Esses achados demonstravam, pela primeira vez, que a suplementação de creatina não prejudicava a função renal mesmo em um indivíduo com rim único e com ritmo de filtração glomerular levemente diminuído. Não haveria, pois, razão para acreditar que esse suplemento pudesse ser deletério à saúde renal em sujeitos hígidos<sup>24</sup>.

Essa possibilidade foi novamente ratificada em um grupo de mulheres na pós-menopausa, que foi submetido a 3 meses de suplementação de creatina (20g/dia durante 5 dias seguidos por 5g/dia ao longo do período experimental remanescente) e não apresentou redução no *clearance* de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  ou aumento na albuminúria<sup>25</sup>. Mesmo em pacientes diabéticos do tipo 2 – sendo 1/3 da amostra composta por indivíduos com doença renal crônica –, a suplementação de creatina (5g/dia durante 3 meses) mostrou-se segura e não afetou nenhum parâmetro relacionado à função renal, incluindo o padrão-ouro *clearance* de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ <sup>26</sup>.

Em suma, um crescente número de estudos longitudinais com humanos demonstra que a suplementação de creatina não prejudica a função renal em populações saudáveis ou mesmo com disfunção renal preexistente.

Uma análise enviesada da literatura, baseada em um número pequeno de relatos de caso, parece ser responsável pela crença de que a suplementação de creatina possa prejudicar a função renal. De fato, um grande corpo de conhecimento, construído a partir de estudos longitudinais com humanos, rechaça repetidamente essa possibilidade, atestando a segurança desse nutriente à saúde renal em diversas populações. Diante de tal quadro, a ANVISA recentemente revisou sua posição contrária à creatina, liberando sua comercialização para atletas.

Ainda que recentes evidências sugiram que a suplementação de creatina possa ser inócua mesmo para indivíduos com (ou sob o risco de) doença renal crônica, novas pesquisas bem controladas devem confirmar esse achado. Portanto, recomenda-se a monitoração sistemática da função renal em pacientes com doença renal preexistente ou com propensão à nefropatia até que se ateste a segurança da suplementação nesses casos.

Aos sujeitos saudáveis que consomem cronicamente esse suplemento, sugere-se que não ultrapassem a quantidade de 5g/dia, pois não há evidências científicas suficientes que garantam a segurança da ingestão crônica acima dessa dosagem<sup>27</sup>. Crianças, lactentes e idosos, são potencialmente beneficiados pela suplementação de creatina (para mais detalhes<sup>4,5</sup>, estudos de segurança se fazem prementes).

Clínicos e nefrologistas devem atentar ao fato de que o uso de creatinina sérica – ou de equações derivadas desse parâmetro – pode ser particularmente pouco acurado no monitoramento da função renal em consumidores de creatina, podendo gerar resultados falso-positivos, em virtude da conversão espontânea de creatina à creatinina. O cálculo do *clearance* de creatinina (por meio das concentrações séricas e urinárias de creatinina) e a dosagem sérica de cistatina C são alternativas que podem ser utilizadas na prática clínica para a avaliação de indivíduos que ingerem suplementos de creatina.

Por fim, cabe ressaltar que suplementos nutricionais contaminados – deliberadamente ou não – com esteroides anabolizantes e pró-hormônios estão presentes em quantidade alarmante (15% dos produtos testados) no mercado internacional<sup>28</sup>. Tendo em vista que muitos dessas substâncias contaminantes apresentam potencial nefrotóxico, a exposição prolongada a esses agentes poderia explicar a existência dos raros casos isolados de nefropatia induzida pelo consumo de determinados suplementos. Em países como Alemanha e Holanda, há sites eletrônicos que divulgam “listas positivas” de empresas que realizam corriqueiramente testes de controle de qualidade para esteroides e pró-hormônios em seus suplementos, garantindo ao consumidor, médico e nutricionista a obtenção de um produto livre de contaminantes. No Brasil, desconhecemos esforços nesse sentido. Portanto, é urgente a iniciativa governamental em atestar

a segurança dos suplementos nutricionais comercializados no País, autuando empresas nacionais e internacionais que, inadvertidamente, produzem produtos de má qualidade que colocam em risco a saúde de consumidores e a carreira de atletas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wyss M e Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000; 80: 1107-1213.
2. Terjung RL, Clarkson P, Eichner ER *et al.* American College of Sports Medicine roundtable. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 706-717.
3. Gualano B, Artioli GG, Poortmans JR *et al.* Exploring the therapeutic role of creatine supplementation. 2010; *Amino Acids* 38: 31-44.
4. Wallimann T, Schlattner TM, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids* 2011; 40: 1271-1296.
5. Gualano B, Roschel H, Lancha Jr AH *et al.* In sickness and in health: the widespread application of creatine supplementation. *Amino Acids* (in press).
6. Pritchard NR, Kalra PA. Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet* 1998; 351: 1252-1253.
7. Poortmans JR, Francaux M. Adverse effects of creatine supplementation: fact or fiction? *Sports Med* 2000; 30: 155-170.
8. Koshy KM, Griswold E, Schneeberger EE. Interstitial nephritis in a patient taking creatine. *N Engl J Med* 1999; 340: 814-815.
9. Barisic N, Bernert G, Ipsiroglu O *et al.* Effects of oral creatine supplementation in a patient with MELAS phenotype and associated nephropathy. *Neuropediatrics* 2002; 33: 157-161.
10. Revai T, Sapi Z, Benedek S *et al.* Severe nephrotic syndrome in a young man taking anabolic steroid and creatine long term. *Orv Hetil* 2003; 144: 2425-2427.
11. 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.
12. Edmunds JW, Jayapalan S, DiMarco NM *et al.* Creatine supplementation increases renal disease progression in Han:SPRD-cy rats. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 73-78.
13. Taes YE, Delanghe JR, Wuyts B *et al.* Creatine supplementation does not affect kidney function in an animal model with pre-existing renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 258-264.
14. Ferreira LG, De Toledo Bergamaschi C *et al.* Effects of creatine supplementation on body composition and renal function in rats. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 1525-1529.
15. Harris RC, Soderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci (Lond)* 1992; 83: 367-374.
16. Sewell DA and Harris RC. Effect of creatine supplementation in the Thoroughbred horse. *Equine Vet J* 1995; 18: 239-242.
17. Tarnopolsky MA, Bourgeois JM, Snow R *et al.* Histological assessment of intermediate and long-term creatine monohydrate supplementation in mice and rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R762-R769.
18. Poortmans JR, Auquier H, Renaut V *et al.* Effect of short-term creatine supplementation on renal responses in men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997; 76: 566-567.
19. Poortmans JR and Francaux M. Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: 1108-1110.
20. Robinson TM, Sewell DA, Casey A *et al.* Dietary creatine supplementation does not affect some haematological indices, or indices of muscle damage and hepatic and renal function. *Br J Sports Med* 2000; 34: 284-288.
21. Kreider RB, Melton C, Rasmussen CJ *et al.* Long-term creatine supplementation does not significantly affect clinical markers of health in athletes. *Mol Cell Biochem* 2003; 244: 95-104.
22. Poortmans JR, Kumps A, Duez P *et al.* Effect of oral creatine supplementation on urinary methylamine, formaldehyde, and formate. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 1717-1720.
23. Gualano B, Ugrinowitsch C, Novaes RB *et al.* Effects of creatine supplementation on renal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Appl Physiol* 2008; 103: 33-40.
24. Gualano B, Ferreira DC, Sapienza MT *et al.* Effect of short-term high-dose creatine supplementation on measured GFR in a young man with a single kidney. *Am J Kidney Dis* 2010b; 55: e7-e9.
25. Neves M Jr, Gualano B, Roschel H *et al.* Effect of creatine supplementation on measured glomerular filtration rate in postmenopausal women. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011; 36: 419-422.
26. Gualano B, de Salles Painelli V, Roschel H *et al.* Creatine supplementation does not impair kidney function in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111: 749-756.
27. Shao A and Hathcock JN. Risk assessment for creatine monohydrate. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006; 45: 242-251.
28. Geyer H, Parr MK, Koehler K *et al.* Nutritional supplements cross-contaminated and faked with doping substances. *J Mass Spectrom* 2008; 43: 892-902.

# 9

## INFLUÊNCIA DO NÍVEL SOCIOECONÔMICO SOBRE OS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Rosana dos Santos e Silva Martin

Luis Cuadrado Martin

Antônio Sérgio Martins



### INTRODUÇÃO

As condições sociais interagem com as condições fisiológicas para determinar a propensão às várias doenças. Alimentação, moradia e trabalho são pilares básicos da saúde. Existem claras evidências de que a situação socioeconômica desempenha papel central na causa das enfermidades<sup>1,2</sup>.

Apesar de que, popularmente, imagina-se que as doenças cardiovasculares possam ser apanágio de pessoas abastadas, bem-sucedidas do ponto de vista profissional, bem nutridas e de escolaridade elevada, não é o que os dados epidemiológicos disponíveis apontam<sup>1,2</sup>. A ideia de que essas doenças possam representar problema de menor importância nos países em desenvolvimento também parece não ser verdadeira, pelo menos para o mundo ocidental<sup>3</sup>.

O que nos faz intuitivamente ligar a figura do executivo bem-sucedido à doença cardiovascular é a associação documentada na literatura do “comportamento A” (pessoas de comportamento competitivo, que levam muito a sério seus afazeres profissionais) à intensidade da hipertensão arterial e ao risco cardiovascular<sup>4</sup>. Porém, há pessoas de “comportamento A” distribuídas pelas diversas classes sociais; desse modo o “comportamento A” não prediz necessariamente o sucesso profissional ou financeiro.

O estrato populacional de menor nível socioeconômico avaliado por escolaridade, renda, poder de decisão profissional (cargos de chefia ou subalternos) e condição funcional (se empregado ou desempregado) associa-se a acúmulo de fatores de risco cardiovascular que culminam

na redução da expectativa de vida. Ademais, o nível de escolaridade parece ser o mais potente preditor de fatores de risco cardiovascular entre os indicadores socioeconômicos, apresentando impacto independente da renda sobre esses fatores<sup>5</sup>.

Inicialmente, discorreremos sobre o impacto da baixa escolaridade na população geral e em seguida entre portadores de insuficiência renal, apresentando, em conjunto nossa experiência pessoal.

### INFLUÊNCIA DA ESCOLARIDADE NOS DESFECHOS CARDIOVASCULARES DA POPULAÇÃO GERAL

Há estudos que relacionam os indicadores socioeconômicos com a prevalência e gravidade da hipertensão arterial<sup>5,6</sup>. Entre trabalhadores franceses, a hipertensão arterial apresentou prevalência tanto maior quanto mais baixa a categoria ocupacional. Esse fenômeno foi observado ainda com maior intensidade entre os de baixa escolaridade<sup>6</sup>. Estudando-se amostra populacional de brasileiros de região urbana, a maior ingestão de sal foi associada à menor classe socioeconômica. Nesse estudo, ainda, obteve-se correlação estatisticamente significativa entre ingestão de sódio e pressão arterial sistólica e diastólica, assim a maior ingestão de sal poderia explicar a maior prevalência de hipertensão arterial neste estrato social<sup>7</sup>.

Importante notar que, no *Hypertension detection follow-up program*, o grupo de pacientes com tratamento especial não mostrou correlação entre nível educacional e mortalidade<sup>8</sup>; inversamente, no grupo de tratamento



convencional, os pacientes com educação formal inferior ao 2º grau apresentaram o dobro da mortalidade. Essa observação evidencia a importância do cuidado da hipertensão arterial principalmente para os pacientes com menor nível educacional. Ou seja, é possível que ações dirigidas e intensivas possam igualar os níveis pressóricos e de risco cardiovascular, independentemente da renda ou nível educacional, o que cria uma possibilidade de atuação e mostra a importância de identificar os pacientes com menor nível social para que medidas específicas sejam planejadas. Isso quer dizer: quanto menor a escolaridade, maior atenção deve ser dada ao acompanhamento do paciente.

Tendo em vista que a elevação da pressão arterial é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), seria esperado que a HVE fosse também mais intensa entre pessoas de menor nível educacional. Para avaliar a influência da escolaridade sobre o grau de hipertrofia ventricular, Rodrigues *et al*<sup>9</sup> classificaram a escolaridade em 4 categorias: 1. os que nunca tinham ido à escola ou não completaram o ensino básico; 2. os que completaram o ensino básico; 3. os que cursaram o secundário ainda que incompleto; 4. e os que cursaram a graduação e pós-graduação<sup>9</sup>. Esses autores verificaram que as pessoas com menor escolaridade apresentavam maior pressão arterial e HVE mais intensa. Entre negros, o efeito da escolaridade sobre a HVE foi independente da elevação pressórica; os autores daquele estudo postularam que o estresse psicossocial possa ter sido o causador desse efeito.

Estima-se que dieta alimentar com poucas gorduras saturadas, pouco açúcar e sal, e muitos legumes e frutas, associada à atividade física regular, tenha um grande impacto no controle de doenças crônicas e cardiovasculares. Além de a ingestão de sódio ser maior entre as pessoas de menor nível socioeconômico, a ingestão de potássio é menor<sup>10</sup>, a de gorduras é maior, além de ser maior a de açúcar refinado e carboidratos simples, principalmente contidos nos refrigerantes, o que propicia obesidade. No Brasil, pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística<sup>11</sup> observou a evolução no perfil antropométrico e nutricional de toda a população brasileira, incluindo crianças e adolescentes, entre 1974-1975 e 2002-2003. Esse trabalho concluiu que houve queda apreciável na prevalência de desnutridos, enquanto o excesso de peso e a obesidade aumentaram continuamente em ambos os sexos, embora de modo mais marcante entre as mulheres<sup>11</sup>.

O diabetes parece ser mais frequente em pessoas de menor nível socioeconômico. Dados do *Third National Health and Nutrition Examination Survey*<sup>12</sup> mostraram que a prevalência de diabetes entre mulheres afro-americanas é maior do que entre as norte-americanas brancas, entretanto essa diferença deveu-se ao menor nível de escolaridade<sup>12</sup>. Entre homens, o fator étnico parece ter exercido influência independente do nível socioeconômico, ou seja, nesse estudo, afro-americanos do sexo masculino apresentaram maior prevalência de diabetes independentemente de seu nível socioeconômi-

co. Estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro em 1996 observou também associação entre *diabetes mellitus* e baixo nível de escolaridade<sup>13</sup>. A possível explicação para esse fenômeno é a maior prevalência de obesidade.

A baixa escolaridade está estreitamente associada à maior prevalência do tabagismo. O hábito do tabagismo é mais prevalente entre as pessoas de menor renda e de menor nível de escolaridade, já a possibilidade da cessação do tabagismo entre os fumantes parece depender também da classe socioeconômica, sendo a tentativa do abandono deste hábito menos efetiva entre os de menor nível de escolaridade<sup>14</sup>.

No México, estudo realizado com adolescentes entre 14 e 19 anos, que verificou a associação entre obesidade e nível socioeconômico, mostrou que as mulheres tiveram concentrações de colesterol total, LDL-colesterol e HDL-colesterol mais altos que os homens. A HDL-colesterol foi menor no nível socioeconômico mais baixo; e a insulina foi mais alta em adolescentes mais jovens com menor nível socioeconômico<sup>15</sup> comparados com adolescentes de mesma idade e melhor nível socioeconômico.

Ao se avaliar as relações entre os indicadores socioeconômicos e os parâmetros marcadores de obesidade na população do município de São Paulo, concluiu-se que a relação entre a circunferência da cintura e do quadril se associou significativamente com baixa estatura e foi fortemente relacionada ao nível socioeconômico. As mulheres tiveram maior risco de apresentar obesidade centralizada e a circunferência da cintura associou-se à hipercolesterolemia<sup>16</sup>.

Atribui-se ao consumo moderado de álcool um possível efeito redutor sobre as doenças cardiovasculares. Já o consumo abusivo traz inúmeras consequências negativas para a saúde e a qualidade de vida. A relação entre alcoolismo e nível socioeconômico também foi estudada no Brasil<sup>17</sup>. Esse estudo encontrou associação estatisticamente significativa entre consumo abusivo de álcool e sexo masculino, cor não branca e presença de doença crônica. Houve tendência linear de aumento de prevalência de alcoolismo conforme diminuição da escolaridade e da classe social e conforme o aumento de consumo de cigarros. Os resultados indicam também que os homens, de pele negra ou parda, com pior nível socioeconômico, fumantes e que apresentam doença crônica constituíram o grupo com maior consumo abusivo de álcool e, portanto, mais suscetíveis à morbidade e mortalidade.

Como mencionado no parágrafo sobre hipertrofia ventricular, as pessoas de menor escolaridade podem ter como explicação para sua maior massa ventricular o maior estresse psicossocial. É conhecido que quanto menor o poder de decisão no cargo ocupado, maior o nível de estresse. Talvez a relação entre grau de cobrança e espaço decisório seja o ponto-chave. Quanto maior o grau de estresse, maior a descarga adrenérgica<sup>18</sup>.

Todos os estudos citados anteriormente relacionaram nível socioeconômico com fatores de risco cardiovascular, entretanto nenhum deles verificou o impacto desses fatores de risco sobre a morbidade e mortalidade cardiovasculares. Alguns estudos que avaliaram a relação entre



nível socioeconômico e mortalidade serão brevemente citados. Quanto menor foi o nível socioeconômico, maior foi a mortalidade em uma coorte de norte-americanos brancos e hispânicos<sup>19</sup>. O efeito do nível socioeconômico foi independente do fator étnico. Estudando-se a prevalência de 17 doenças crônicas, em oito países europeus, obteve-se para 13 dessas doenças maior prevalência no estrato socioeconômico menos favorecido. Câncer, doenças renais e de pele não sofreram influência do *status* socioeconômico e apenas doenças alérgicas foram mais comuns no grupo de maior educação. As diferenças observadas nesse estudo foram mais intensas quanto mais jovens eram as pessoas<sup>2</sup>.

Avaliando historicamente a associação entre aumento de escolaridade e expectativa de vida ocorrida após leis americanas promulgadas entre 1915 e 1939, que passaram a impor escolaridade mínima às crianças, observou-se que cada ano acrescido na escolaridade se associou a aumento de 1,7 ano na expectativa de vida. Isto torna evidente que o investimento na educação pode trazer retornos econômicos indiretos na medida em que tem a potencialidade de gerar economia de recursos em assistência médica<sup>20</sup>.

### INFLUÊNCIA DA ESCOLARIDADE NOS DESFECHOS CARDIOVASCULARES EM RENAIS CRÔNICOS

Como já mencionado, há evidências de que o baixo nível socioeconômico se associe a maior morbidade e mortalidade. É importante salientar que essa associação também é observada especificamente na doença renal crônica (DRC). A DRC é considerada atualmente um forte fator de risco cardiovascular<sup>21</sup>. Assim, quanto menor a taxa de filtração glomerular, maior o risco de morte cardiovascular, independentemente de outros fatores de risco. Vários trabalhos têm documentado que a DRC é mais prevalente, de evolução mais rápida e de maior mortalidade entre pessoas de menor nível socioeconômico<sup>22-24</sup>.

As doenças cardiovasculares são importantes causas de morbidade e mortalidade nos pacientes em estágio final da doença renal crônica<sup>25,26</sup>. Pacientes com DRC exibem maior prevalência de isquemia miocárdica silenciosa, arritmias ventriculares complexas, fibrilação atrial, calcificação do anel mitral e aórtico e hipertrofia ventricular esquerda<sup>27</sup>. A HVE, não só na população geral, como também na população em diálise é forte preditor de eventos cardiovasculares. Por outro lado, a hipertensão arterial é o principal fator patogênico da hipertrofia ventricular tanto na população geral<sup>28,29</sup> como na DRC<sup>30,31</sup>.

A DRC é um modelo clínico de estudo da hipertrofia ventricular, tendo em vista que o crescimento cardíaco anormal encontra nessa situação ambiente extremamente favorável<sup>32</sup>. Ainda, uma vez que a população de renais crônicos se encontra em franco crescimento no decorrer dos últimos anos, há interesse cada vez maior no estudo da HVE nesse grupo de pacientes. Em trabalho prévio, realizado nesta instituição, observou-se que em renais crônicos em tratamento por hemodiálise o

nível de escolaridade inferior a quatro anos se associou à hipertrofia ventricular mais pronunciada. Essa associação foi independente do grau de hipertensão arterial<sup>33,34</sup>.

Em pacientes tratados por hemodiálise a expectativa de vida é intensamente reduzida e, bem como na população geral, o nível sócio econômico também influencia a mortalidade, havendo redução adicional significativa da expectativa de vida desses pacientes na medida em que se observam indivíduos com menor escolaridade<sup>32</sup>. Port *et al*<sup>24</sup> observaram diminuição de mortalidade dos pacientes em diálise da ordem de 3,3% ao ano a cada U\$1.000,00 de renda a mais para portadores de DRC negros. O'Riordan *et al*<sup>23</sup> observaram menor sobrevida em diálise em pacientes procedentes de regiões de menor desenvolvimento socioeconômico. Estudos mais recentes vêm confirmar a associação entre baixo nível socioeconômico e elevada mortalidade em diálise<sup>35-37</sup>. Assim, é consistente na literatura a observação de menor probabilidade de sobrevivência entre renais crônicos de estratos sociais menos favorecidos.

Resumindo, a hipertensão arterial, na população geral, é um marcador de mortalidade cardiovascular e mais frequente em pessoas de menor escolaridade. A massa ventricular esquerda aumentada é um preditor da morbidade e mortalidade cardiovascular, independentemente da pressão arterial e de outros fatores de risco tanto na população geral como entre pacientes submetidos a tratamento por hemodiálise. A hipertensão arterial, a HVE e outros fatores de risco cardiovascular são mais frequentes e redundam em maior mortalidade entre pacientes de menor nível socioeconômico, particularmente entre os de menor escolaridade, tanto na população geral como na DRC.

Verificamos também em nossa casuística<sup>38,39</sup> a hipertrofia ventricular esquerda e a hipertensão arterial poderiam justificar a associação entre escolaridade e mortalidade cardiovascular ou mortalidade por todas as causas de pacientes em hemodiálise. Também reavaliamos estudo prévio já citado<sup>33,34</sup> que observou associação entre nível de escolaridade e hipertrofia ventricular em pacientes em hemodiálise. Todos os pacientes em hemodiálise crônica no Hospital das Clínicas de Botucatu (FMB – UNESP) com idade superior a 18 anos foram elegíveis para o estudo. Foram avaliados 141 pacientes, 28 apresentaram algum critério de exclusão, restaram 113 pacientes em hemodiálise que realizaram ecocardiografia no período que compreendeu de janeiro de 2005 a março de 2008. Entre outubro e dezembro de 2008 foi aplicado questionário padronizado sobre as características socioeconômicas dos pacientes. Esses 113 pacientes foram seguidos até outubro de 2010.

A casuística foi dividida em 2 grupos, de acordo com a mediana da escolaridade: o grupo 1 foi composto pelos pacientes com escolaridade inferior a quatro anos – grupo sem educação formal básica mínima (antigo curso primário); e o grupo 2 por pacientes que referiram escolaridade igual ou superior a quatro anos (grupo com educação formal mínima). Secundariamente, a casuística foi dividida de acordo com a mediana da pressão ar-

terial sistólica (PAS < 145mmHg e PAS ≥ 145mmHg), da pressão arterial diastólica (PAD < 87mmHg e PAD ≥ 87mmHg) e do índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE < 71g/m<sup>2,7</sup> e IMVE ≥ 71g/m<sup>2,7</sup>). Essa divisão foi realizada para verificar a influência dessas outras variáveis na sobrevivência dos pacientes.

Observou-se um nível de escolaridade sensivelmente baixo na população estudada, essa reduzida escolaridade forçou que o limite de anos de escolaridade utilizado como critério de divisão dos grupos fosse de apenas quatro anos. Interessante notar que a escolaridade média do brasileiro com idade superior a 15 anos atingiu 7,5 anos em 2009<sup>40</sup>, portanto bem superior à escolaridade média de nossa casuística que foi de 3,7 anos.

Nossa experiência atual veio a confirmar os dados de trabalho anterior<sup>33,34</sup>, no qual os pacientes em hemodiálise de menor escolaridade apresentaram alterações cardíacas mais intensas. Outro achado relevante foi a relação entre maior índice de massa ventricular esquerda e menor sobrevida, que confirma em casuística nacional vários trabalhos internacionais<sup>25,26,28,29</sup>. A pressão arterial sistólica não se correlacionou com a sobrevivência e a pressão arterial diastólica se associou de maneira direta, ou seja, quanto maior a pressão diastólica, maior a sobrevivência. Este dado está em consonância com Foley *et al*<sup>41</sup>. Houve associação entre a sobrevida de pacientes em hemodiálise com alterações bioquímicas, tais como: a proteína C-reativa<sup>42,44</sup>, a ureia<sup>45</sup> e a creatinina<sup>46</sup>, o que corrobora a literatura prévia. Enfim, de acordo com o observado devemos nos ater mais detalhadamente aos pacientes com menor escolaridade e com alterações bioquímicas e cardíacas que predizem maior mortalidade, para revertê-las com ações farmacológicas ou de estilo de vida e possibilitar assim amenizar o ominoso prognóstico dos renais crônicos de baixa escolaridade.

Há que ressaltar que, tendo em vista a idade da casuística, a quase totalidade dos pacientes que cursou o ensino fundamental, o fez antes da promulgação da referida lei (1971). Portanto, a divisão realizada foi entre aqueles que não tinham o antigo primário completo e aqueles que cursaram o primário completo ou mais. Interessante notar que nessa época existia um "rito de passagem" que era o exame de admissão ao curso ginásial (que corresponde atualmente aos quatro últimos anos do ensino fundamental). É necessário frisar que a mediana da escolaridade deste trabalho coincide com este importante marco para as pessoas da idade da casuística estudada, ou seja, a passagem do antigo curso primário para o antigo curso ginásial.

Estudo realizado no Brasil<sup>47</sup> encontrou associação estatisticamente significativa entre baixa escolaridade (primeiro grau incompleto) e mortalidade de causas gerais, porém não de causas cardiovasculares, em 334 pacientes em hemodiálise. Entretanto, essa associação perdeu significância estatística no modelo multivariado. Assim, esses dados são compatíveis com os dados do nosso trabalho porém diferem na causa da morte que se associou à baixa escolaridade: cardiovascular e geral no presente trabalho e mortalidade geral no trabalho citado.

Em mulheres que iniciaram diálise na Pensilvânia, a presença de baixa escolaridade associou-se a maior risco de morte e menor probabilidade de receber transplante renal<sup>48</sup>. Trabalho Italiano realizado em transplantados renais<sup>49</sup> encontrou melhor sobrevida do enxerto e do receptor entre os pacientes com melhor nível educacional.

Coorte populacional composta por 2.314 suecos<sup>50</sup> mostrou que elevada classificação profissional, elevado nível de escolaridade e ser casado diminuíram o risco de desenvolver insuficiência cardíaca em homens de meia-idade, por mecanismos desconhecidos e independentes dos fatores de risco tradicionais para falência cardíaca, incluindo infarto do miocárdio. Outra grande coorte populacional associou a escolaridade ao acidente vascular cerebral<sup>51</sup>.

Coorte de 923 pacientes colombianos que iniciaram diálise entre 2001 e 2003, desenhada para comparar hemodiálise e diálise peritoneal, encontrou equivalência entre os métodos, identificaram também como variáveis com impacto independente na sobrevida idade, diabetes, comorbidades, tipo de convênio médico, nível socioeconômico, nutrição e nível educacional<sup>52</sup>.

A diálise, como terapia renal substitutiva, melhora a sobrevida, mas não necessariamente a qualidade de vida. Zúñiga *et al*<sup>53</sup> realizaram estudo descritivo transversal com 224 pacientes e aplicaram dois tipos de questionário de qualidade de vida (Escala de Karnofsky e *Kidney Disease Quality of Life*). Esse estudo mostrou que baixo nível de escolaridade, baixo nível socioeconômico, diabetes, doença coronariana e desnutrição associaram-se à baixa qualidade de vida. Assim, o nível educacional interfere negativamente não apenas na quantidade de vida, mas sim na sua qualidade.

Uma possível explicação para a associação entre baixa escolaridade e mortalidade pode residir no fato de que estes pacientes têm menor grau de conhecimento sobre a doença renal crônica<sup>54</sup>. Recente estudo multicêntrico norte-americano avaliou 487 pacientes de 77 centros de diálise e observou associação entre conhecimento básico de saúde e mortalidade<sup>55</sup>. Possuir conhecimentos básicos de saúde correlacionou-se com o nível de escolaridade. Na população geral, o risco de morte por todas as causas está diretamente relacionado ao grau de conhecimento sobre saúde<sup>56</sup>. E o grau de conhecimento sobre saúde correlacionou-se estreitamente com o nível de escolaridade.

Acompanhamento durante oito anos em pacientes que necessitavam de diálise em Chicago mostrou que o risco de morte foi 2,57 vezes maior quando o indivíduo apresentava doença cardiovascular<sup>57</sup>. Outros estudos também demonstraram isso<sup>58</sup>. Estudos citados neste trabalho mostraram que pacientes com menor escolaridade têm mais doença cardiovascular. Dessa forma, será que alterações cardiovasculares poderiam explicar a maior mortalidade do doente renal com menor escolaridade? Os dados oriundos de nossa casuística apontam para uma resposta afirmativa. Em nosso trabalho<sup>38,39</sup> observa-se que, por exame ecocardiográfico, foi possível mostrar que os pacientes com morfologia cardíaca menos alterada apresentaram melhor sobrevida, enquanto naqueles cujos

parâmetros ecocardiográficos foram mais alterados podemos observar que a sobrevida foi menor. Diante das alterações ventriculares, podemos observar que a escolaridade perdeu significância estatística.

Os pacientes com menor escolaridade apresentaram maior massa do ventrículo esquerdo, o que corrobora o trabalho prévio deste mesmo grupo. Ex-detentos de baixa escolaridade foram mais propensos a ter hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e hipertensão arterial sistólica<sup>59</sup>. Tendo em vista que a norepinefrina no plasma está associada à hipertrofia de ventrículo esquerdo em pacientes renais crônicos em diálise<sup>60</sup>, pode-se especular que o maior grau de estresse dos pacientes com menor escolaridade possa aumentar o tônus simpático e agravar a hipertrofia ventricular.

No corrente estudo, a massa cardíaca foi indexada pela altura elevada pela potência de 2,7. Esse modo de indexação parece prever melhor os desfechos na doença renal crônica<sup>61</sup>, ainda que na população geral o modo de indexação pareça ser indiferente<sup>62</sup>.

Diferentemente do observado na população geral, não se pôde evidenciar a associação entre escolaridade e níveis de pressão arterial neste trabalho. De acordo com o exposto acima, há vários estudos que mostram ser evidente a relação entre hipertensão arterial e baixa escolaridade na população geral. Em contrapartida, na literatura, não foram encontrados estudos que avaliaram a relação entre hipertensão arterial e baixa escolaridade em pacientes com doença renal crônica. Esse fato, possivelmente, pode ser explicado pelo uso correto e disponibilidade dos medicamentos anti-hipertensivos na Rede Básica de Saúde, independentemente da baixa escolaridade. A prescrição desses medicamentos foi homogênea entre os grupos, o que difere da literatura, que mostra subtratamento anti-hipertensivo em pacientes de extratos sociais menos favorecidos na população geral<sup>63</sup>.

A associação negativa entre pressão arterial diastólica e sobrevida observada no corrente estudo é interessante e corrobora a epidemiologia reversa observada em outros estudos. Os pacientes com menor pressão diastólica tinham mais idade o que influenciou a mortalidade geral e de causa não cardiovascular, entretanto o efeito negativo da menor pressão arterial diastólica foi independente da idade para a predição da mortalidade por todas as causas. Não se pode afirmar com certeza, uma vez que não aferimos parâmetros de rigidez arterial, entretanto, a maior rigidez arterial como mediador de lesão cardiovascular mais intensa entre os que apresentaram pressão arterial diastólica menor pode ser a explicação para o fenômeno observado. A rigidez arterial aumenta com a idade, o nível de pressão arterial, a presença de diabetes e aterosclerose. No estudo de Blacker *et al*, verificou-se que a rigidez arterial de pacientes em hemodiálise foi um preditor importante de todas as causas de mortalidade cardiovascular, independente de outros fatores, tais como idade, hipertrofia ventricular, uremia, taxa de hemoglobina e doença cardiovascular preexistente<sup>64</sup>.

O enrijecimento arterial acompanha o envelhecimento e também se correlaciona com a prevalência de

aterosclerose. As mais óbvias consequências da rigidez arterial são: pressão arterial sistólica mais elevada e diastólica mais baixa causando aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo (VE) e alterando a perfusão coronariana. Os principais resultados dessas alterações são hipertrofia do VE, o agravamento da isquemia coronariana, fadiga e aumento dos tecidos da parede arterial<sup>64</sup>.

Confirmando as observações da literatura, este estudo mostrou maior mortalidade entre os pacientes renais crônicos em hemodiálise com maior massa do ventrículo esquerdo, assim o corrente estudo corrobora a literatura. Estudo de Silberberg *et al* mostrou, por meio do ecocardiograma, alta prevalência de HVE nos pacientes em estágio final da doença renal crônica, e a hipertrofia ventricular esquerda foi importante marcador de risco de morbidade e mortalidade nesses pacientes<sup>26</sup>. Vários outros estudos mostraram essa mesma associação<sup>28,61,65</sup>.

Estudo realizado no Brasil<sup>47</sup> mostrou que a mortalidade de pacientes em hemodiálise por todas as causas e de origem cardiovascular não se correlacionou com a presença de HVE avaliada pelo eletrocardiograma. Entre os óbitos, 31% apresentaram HVE, enquanto entre os vivos 35% apresentaram HVE detectada pelo eletrocardiograma, ou seja, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, mostrando assim que a HVE avaliada por eletrocardiograma não foi capaz de prever os desfechos. A associação entre parâmetros ecocardiográficos e mortalidade obtida neste estudo ressalta a importância da realização da ecocardiografia nos pacientes em hemodiálise.

Para que haja melhora da qualidade de vida em pacientes com doença renal crônica terminal é importante aferir os índices de adequação de diálise e buscar mantê-los em níveis satisfatórios<sup>66</sup>; entretanto, diferentemente da literatura, este trabalho não obteve relação estatisticamente significativa entre Kt/V e mortalidade. Dois estudos brasileiros recentes verificaram relação inversa à obtida neste trabalho entre Kt/V e mortalidade. O estudo de Almeida *et al*<sup>47</sup> mostrou que o Kt/V inferior a 1,2 estava relacionado com a morte por todas as causas, porém sem relação com mortalidade cardiovascular, inferindo que a hemodiálise menos adequada se correlacionou com maior risco de óbito. Em outro estudo brasileiro<sup>67</sup>, o valor de Kt/V maior que 1,2 foi diretamente relacionados com a taxa de sobrevida.

Importante frisar que, na presente casuística, apenas 26 (23%) pacientes apresentaram Kt/V menor que 1,2; 39 (35%), Kt/V entre 1,2 e 1,4; 22 (19%), Kt/V entre 1,4 e 1,6; e 26 (23%), Kt/V superior a 1,6. Assim, a relação entre Kt/V e mortalidade pode ter sido distorcida pela presença pequena de pacientes com Kt/V reduzido (inferior a 1,2) e a possibilidade de que aqueles com Kt/V muito alto representem pacientes desnutridos. Interessante notar que a água corporal total dos pacientes com Kt/V inferior a 1,2 foi de  $37 \pm 7,7L$ ; a dos com Kt/V entre 1,2 e 1,4, de  $33 \pm 6,1L$ ; de  $30 \pm 4,6L$  entre os pacientes com Kt/V de 1,4 a 1,6; e  $27 \pm 5,5$  entre os que apresentavam Kt/V superior a 1,6 (dados não apresentados nos resultados). Essa relação corrobora a hipótese de



que o Kt/V elevado foi marcador de desnutrição, pois foi relacionado não com Kt maior, porém com um volume menor. Sabe-se que os pacientes com pior nutrição em diálise são aqueles que apresentam menor volume e maior risco cardiovascular, o que configura a síndrome "MIA" (má nutrição, inflamação e aterosclerose)<sup>42</sup>.

Em análise múltipla, a proteína C-reativa e a ureia dosada antes da diálise associaram-se à mortalidade por todas as causas. A proteína C-reativa associou-se positivamente com a mortalidade e a ureia de maneira negativa, ou seja, quanto maior a ureia menor a mortalidade. A creatinina dosada antes da diálise e a proteína C-reativa apresentaram associação estatisticamente significativa com mortalidade de origem cardiovascular, independentemente das variáveis de confusão. Também associou-se positivamente com a mortalidade e a creatinina de maneira negativa, ou seja, quanto maior a creatinina menor a mortalidade.

A proteína C-reativa, descrita inicialmente em 1930, é uma proteína de fase aguda, sendo um marcador inespecífico de inflamação sistêmica<sup>68</sup>. Em estudo de coorte, as concentrações de endotoxinas foram mais elevadas em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e edema periférico do que naqueles com insuficiência cardíaca crônica sem edema ou do grupo controle normal. As concentrações de endotoxinas após um período curto de uso do diurético foram menores, mas as citocinas permaneceram elevadas<sup>69</sup>. Esses dados levantam a possibilidade de que a translocação de endotoxinas proveniente de edema de alças intestinais possa contribuir para a resposta inflamatória sistêmica em pacientes edemaciados.

Estudo realizado com 183 pacientes na Cidade do México, 147 (80,32%) apresentarem proteína C-reativa  $\geq 3$  mg/L. Quando comparados com os não inflamados, os pacientes com inflamação tinham maior tempo em diálise, níveis mais elevados de glicose no soro, menores níveis de albumina e ureia, menor ultrafiltração e remoção total de sódio<sup>70</sup>. Da mesma maneira, em renais crônicos, a inflamação também é importante fator de risco de mortalidade<sup>42-44</sup>.

Em pessoas que não estejam submetidas à diálise, quanto maior os níveis de ureia e creatinina, maior o risco de morte. Este estudo, em pacientes submetidos à diálise, mostrou relação inversa entre escórias nitrogenadas (ureia e creatinina) e mortalidade. O resultado deste estudo quanto à inversão da relação entre escórias nitrogenadas e mortalidade em diálise mostra um comportamento já documentado de longa data na literatura<sup>46,46</sup>. Este fato pode ser explicado, tendo em vista que, nos pacientes em diálise, a ureia e creatinina deixam de refletir a função renal, uma vez que esta é já exígua ou inexistente, e passam a refletir a ingestão proteica e a massa muscular, respectivamente (estado nutricional).

## PERSPECTIVAS FUTURAS

O corrente trabalho, com casuística ampliada, confirma a hipótese gerada em trabalho anterior do mesmo grupo no

qual a massa cardíaca de renais crônicos de baixa escolaridade foi maior que a massa cardíaca daqueles de escolaridade superior a quatro anos. Mostra ainda que a sobrevivência desses pacientes não está diretamente relacionada à baixa escolaridade, e sim às alterações de morfologia cardíaca. Assim, as conclusões deste estudo abrem possibilidade de intervenção para esse subgrupo de pacientes.

Em um antigo estudo de tratamento da hipertensão arterial, no qual se comparava pacientes com terapia convencional com tratamento padronizado, observou-se diferença de resultados entre pessoas de menor e maior nível de escolaridade apenas nos que receberam a terapia convencional, o que evidencia que o tratamento intensivo da hipertensão arterial pode atenuar ou anular as diferenças socioeconômicas<sup>8</sup>. Entre habitantes de Singapura<sup>71</sup> e em sino-americanos idosos<sup>72</sup>, o nível de escolaridade não se associou nem ao grau de conhecimento da hipertensão arterial, nem à adesão ao uso da medicação. Se entre pessoas culturalmente distintas dos ocidentais o nível de escolaridade não interferiu na adesão ao tratamento, podemos imaginar que o fator cultural possa predominar sobre o fator escolaridade. Essas observações mostram que o nível de escolaridade não é determinante absoluto para a adesão ao tratamento, o que levanta a possibilidade de intervenções específicas. Recente estudo francês mostrou que o impacto das condições socioeconômicas na infância sobre a mortalidade foi atenuado pela escolaridade na fase adulta, o que constitui também a possibilidade de intervenção<sup>73</sup>.

Wingard elaborou programa de melhora da qualidade no início da diálise, que é o período de maior risco de morte<sup>74</sup>. Esse programa incluiu avaliação psicológica, encorajamento, intervenção clínica precoce em anemia, adequação da diálise, nutrição, prevenção de uso de acesso vascular provisório e suporte educacional intensivo para os pacientes em diálise. Esse estudo mostrou redução de 41% no risco de morte nos primeiros 90 dias de diálise. Os resultados sugerem que um programa específico para novos pacientes em diálise pode reduzir significativamente a mortalidade e a morbidade precoce.

Assim, este trabalho chama a atenção para a necessidade de dirigir ações específicas, no futuro próximo, para tratar as alterações cardíacas e bioquímicas de pacientes em hemodiálise de baixa escolaridade a fim de tentar amenizar o excesso de mortalidade desse subgrupo de renais crônicos.

## CONCLUSÃO

De acordo com os dados obtidos em nossos estudos<sup>33,34,38,39</sup>, podemos concluir que a maior mortalidade cardiovascular observada nos pacientes com menor escolaridade pôde ser explicada por fatores de confusão de ordem bioquímica e de morfologia cardíaca. Os pacientes de menor escolaridade apresentam mais alterações de morfologia cardíaca e por isso têm maior mortalidade; assim devemos dirigir as atenções ao sistema cardiovascular desses pacientes de maneira mais específica para prevenir o excesso de mortalidade.



São inúmeras as evidências na literatura mundial, bem como no Brasil, de que a hipertensão arterial, as doenças cardiovasculares e a mortalidade decorrente dessas doenças são mais marcantes entre as pessoas de menor nível socioeconômico, particularmente nas de menor escolaridade. Dessa maneira, vislumbram-se duas possibilidades de intervenção: primeiro, dedicar um cuidado mais intensivo ao controle dos fatores de risco cardiovascular nas pessoas com menor escolaridade; segundo, pode-se conjecturar que o investimento em educação, aumentando o grau de escolaridade da população, além de inúmeros benefícios já de domínio público, tenha a potencialidade de reduzir a mortalidade cardiovascular, com aumento da expectativa de vida e redução do gasto de recursos financeiros no atendimento à saúde e redução paralela do sofrimento dos cidadãos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Melchior M, Berkman LF, Kawachi I *et al.* Lifelong socioeconomic trajectory and premature mortality (35-65 years) in France: findings from the GAZEL Cohort Study. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60: 937-944.
- Dalstra JAA, Ricast AE, Borrell C *et al.* Socioeconomic differences in the prevalence of common chronic diseases an overview of eight. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 316-326.
- Yusuf S, Reddy S, Ounpum S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104: 2746-2753.
- Liu H, Saijo Y, Zhang X *et al.* Impact of type A behavior on brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 15-21.
- Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS *et al.* Prevalência da hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. Estudo de base populacional. *Arg Bras Cardiol* 1995; 63: 473-479.
- De Guadematris R, Lang T, Chatellier G *et al.* Socioeconomic Inequalities in Hypertension Prevalence and Care: The IHPAF Study. *Hypertension* 2002; 39: 1119-1125.
- Bisi-Molina MC, Cunha RS, Herkenhoff LF, Mill JG. Hypertension and salt intake in an urban population. *Rev Saude Publ* 2003; 37: 743-750.
- HDFP (Hypertension Detection Follow-Up Program). Educational level and 5-year all-cause mortality in the hypertension detection and follow-up program. Hypertension detection and follow-up program cooperative group. *Hypertension* 1987; 9: 641-646.
- Rodrigues CJ, Robert RS, Diez-Roux AV *et al.* Relation between socioeconomic status, race-ethnicity, and left ventricular mass: the northern Manhattan study. *Hypertension* 2004; 43: 775-779.
- Stamler J, Elliott P, Appel L *et al.* For the INTERMAP Research group. Higher blood pressure in middle-aged American adults with less education-role of multiple dietary factors: the INTERMAP study. *J Hum Hypertension* 2003; 17: 655-675.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. [Acessado em março 2005]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>
- Robbins JM, Vacarino V, Zahng H, Kasl SV. Excess type 2 diabetes in african-american women and man aged 40- 74 and socioeconomic status: evidence from the third national health and nutrition examination survey. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 839-845.
- Oliveira JEP, Milech A, Franco LJ. The prevalence of diabetes in Rio de Janeiro, Brazil. *Diabetes Care* 1996; 19: 663-666.
- Fernandez H, Schiaffino A, Garcia M, Borrás JM. Widening social inequalities in smoking cessation in Spain. *J Epidemiol Community Health* 2001 55: 729-730.
- Lopez GR, González C, Castro JS *et al.* Concentración de insulina y lípidos séricos en adolescentes de preparatoria en Guadalajara, México. *Salud Pública Mex* 2003; 45(Suppl 1): S103-S107.
- Martins IS, Mazzilli RN, Nieto RA *et al.* Hábitos alimentares aterogênicos de grupos populacionais em área metropolitana da Região Sudeste do Brasil. *Rev Saude Publ* 1994; 28: 349-356.
- Costa JSD, Silveira MF, Gazalle FK *et al.* Consumo abusivo de álcool e fatores associados: estudo de base populacional. *Rev Saude Publ* 2004; 38: 284-291.
- Ohlin B, Berglund GM, Melander O. Job strain, decision latitude and alpha2B-adrenergic receptor polymorphism significantly interact, and associate with higher blood pressures in men. *J Hypertension* 2007; 25: 1613-1619.
- Wei M, Valdez RA, Mitchell BD *et al.* Migration status, socioeconomic status, and mortality rates in Mexican Americans and non-Hispanic whites: the San Antonio Heart Study. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 307-313.
- Lleras-Muney A. The relationship between education and adult mortality in the United States. *Rev Econ Stud* 2005; 72: 189-221.
- Canziani MEF. Doenças cardiovasculares na doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2004; 26(Suppl).
- Husebye DG, Westlie L, Styrvoky TJ, Kjellstrand CM. Psychological, social and somatic prognostic indicators in old patients undergoing long-term dialysis. *Arc Intern Med* 1987; 147: 1921-1924.
- O' Riordan E, Lambe D, O' Donoghue DJ *et al.* Variation in dialysis patient mortality by health authority. *QJM* 2003; 96: 739-745.
- Port FK, Wolfe RA, Levin NW *et al.* Income and survival in chronic dialysis patients. *ASAIO Trans*. 1990; 36: 154-157.
- Eknoyan G. On the epidemic of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease and progressive renal failure: a first step to improve the outcomes. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1-4.
- Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 286-290.
- 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.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD *et al.* The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2024-2031.
- Verdecchia P, Angeli F, Achilli P *et al.* Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future events or mediator of events? *Curr Opin Cardiol* 2007; 22: 329-334.
- Ammirati AL, Canziani MEF. Fatores de risco da doença cardiovascular nos pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2009; 31(Supl 1): 43-48.
- Arantes RL. Avaliação do risco cardiovascular em pacientes com doença renal crônica - importância e limitação dos diferentes métodos. *Rev Bras Hipertens* 2008; 15: 173-176.
- De Lima JJ, Abensur H, Bernardes-Silva H *et al.* Role of arterial hypertension in left ventricle hypertrophy in hemodialysis patients: an echocardiography study. *Cardiology* 1992; 80: 161-67.
- Martin RSS. *Hipertrofia Ventricular Esquerda e Hipertensão Arterial em Renais Crônicos Submetidos a Tratamento por Hemodiálise: Influência do Nível de Escolaridade* [Dissertação de Mestrado]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista; 2007.
- Martin RSS, Franco RJS, Matsubara BB *et al.* Hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão arterial em renais crônicos submetidos a tratamento por hemodiálise: influência do nível de escolaridade. *J Bras Nefrol* 2010; 32: 71-76.
- Abraham G, Jayaseelan T, Matthew M *et al.* Resource settings have a major influence on the outcome of maintenance hemodialysis patients in South India. *Hemodial Int* 2010; 14: 211-217.

36. Eisenstein EL, Sun JL, Anstrom KJ *et al.* Do income level and race influence survival in patients receiving hemodialysis? *Am J Med* 2009; 122: 170-180.
37. Stephens MR, Evans M, Ilham MA *et al.* The influence of socioeconomic deprivation on outcomes following renal transplantation in the United Kingdom. *Am J Transplant* 2010; 10: 1605-1612.
38. Martin RSS. *Hipertrofia Ventricular Esquerda e Hipertensão Arterial como Mediadores da Associação entre Baixa Escolaridade e Mortalidade Cardiovascular de Pacientes em Hemodiálise.* [Tese de Doutorado]. Botucatu UNESP/ Botucatu, 2011.
39. [http://publicacoes.cardiol.br/pub\\_abc/autor/mostra\\_artigo.asp?id=4069](http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/mostra_artigo.asp?id=4069)
40. Portal Brasil [homepage na internet]. Educação Acessado em novembro 2010. Em cinco anos população atinge média de escolaridade prevista. Disponível em: [url:http://www.brasil.gov.br](http://www.brasil.gov.br)
41. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1784-1790.
42. Pecoito-Filho R, Stenvinkel P, Wang AY *et al.* Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? *Perit Dial Int* 2004; 24: 327-339.
43. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC *et al.* Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl 1): S28-S36.
44. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P *et al.* Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 590-597.
45. Culp K, Flanigan M, Lowrie EG *et al.* Modeling mortality risk in hemodialysis patients using laboratory values as time-dependent covariates. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 741-746.
46. Lowrie EG, Lew NL. Commonly measured laboratory variables in hemodialysis patients: relationships among them and to death risk. *Semin Nephrol* 1992; 12: 276-283.
47. Almeida FAA, Machado FC, Moura Junior JA, Guimarães AC. Mortalidade global e cardiovascular e fatores de risco de pacientes em hemodiálise. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94: 201-206.
48. McCauley J, Irish W, Thompson L *et al.* Factors determining the rate of referral, transplantation, and survival on dialysis in women with ESRD. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 739-748.
49. Mistretta A, Veroux M, Grosso G *et al.* Role of socioeconomic conditions on outcome in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2009; 41: 1162-1167.
50. Ingelsson E, Lind L, Arnlöv J, Sundström J. Socioeconomic factors as predictors of incident heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 540-545.
51. Ohira T, Shahar E, Chambless LE *et al.* Risk factors for ischemic stroke subtypes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2006; 37: 2493-2498.
52. Sanabria M, Muñoz J, Trillos C *et al.* Dialysis outcomes in Colombia (DOC) study: a comparison of patient survival on peritoneal dialysis vs hemodialysis in Colombia. *Kidney Int* 2008; 73: S165-S172.
53. Zúñiga C, Dupueto J, Müller H *et al.* Evaluación de la calidad de vida en pacientes en hemodiálisis crónica mediante el cuestionario. *Rev Med Chile* 2009; 137: 200-207.
54. Tan AU, Hoffman BS, Rosas SE. Patient perception of risk factors associated with chronic kidney disease morbidity and mortality. *Ethn Dis* 2010; 20: 106-110.
55. Cavanaugh KL, Wingard RL, Hakim RM *et al.* Low health literacy associates with increased mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1979-1985.
56. Wolf MS, Feinglass J, Thompson J, Baker DW. In search of low health literacy: threshold vs. gradient effect of literacy on health status and mortality. *Soc Sci Med* 2010; 70: 1335-1341.
57. Firanek CA, Vonesh EF, Korbet SM. Patient and technique survival among an urban population of peritoneal dialysis patients: an 8-year experience. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 91-96.
58. Martin LC, Franco RJS, I. Gavras B *et al.* Association Between hypervolemia and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1511-1519.
59. Wang EA, Pletcher M, Lin F *et al.* Incarceration, incident hypertension, and access to healthcare: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 687-693.
60. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G *et al.* Norepinephrine and concentric hypertrophy in patients with end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 40: 41-46.
61. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F *et al.* Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2768-2774.
62. Wachtell K, Bella JN, Liebson PR *et al.* Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population the LIFE study. *Hypertension* 2000; 35: 6-12.
63. Brown AF, Gross SG, Gutierrez PR *et al.* Income related differences in the use of evidence based therapies in older persons with diabetes mellitus for profit managed care. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 665-670.
64. Blacher J, Guerin AP, Pannier B *et al.* Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-2439.
65. London GM, Pannier B, Guerin AP *et al.* Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2759-2767.
66. Gayle F, Soyibo AK, Gilbert DT *et al.* Quality of life in end stage renal disease: a multicentre comparative study. *West Indian Med J* 2009; 58: 235-242.
67. Azevedo DE, Correa MC, Botre L *et al.* Survival and causes of mortality in hemodialysis patients. *Rev Med Minas Gerais* 2009; 19: 117-122.
68. Tillet WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-571.
69. Niebauer J, Volk HD, Kemp M *et al.* Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1838-1842.
70. Ávila-Díaz M, Ventura M, Valle D *et al.* Inflammation and extracellular volume expansion are related to sodium and water removal in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006; 26: 574-580.
71. Wu Y, Tai ES, Heng D *et al.* Risk factors associated with hypertension awareness, treatment, and control in a multi-ethnic Asian population. *J Hypertens* 2009; 27: 190-197.
72. Hsu YH, Mao CL, Wey M. Antihypertensive medication adherence among elderly chinese americans. *J Transcult Nurs* 2010; 21: 297-305.
73. Stringhini S, Dugravot A, Kivimaki M *et al.* Do different measures of early life socioeconomic circumstances predict adult mortality? Evidence from the British Whitehall II and French GAZEL studies. *J Epidemiol Community Health* 2011; 65: 1097-1103.
74. Wingard R. Reducing early mortality in patients on dialysis: lessons from the RightStart program. *Nephrol Nurs J* 2009; 36: 215-220.

10

## SEÇÃO 3

APLICAÇÃO CLÍNICA DA BIOIMPEDÂNCIA  
EM DIÁLISE: UMA ANÁLISE CRÍTICA

Perspectivas em Nefrologia



# 10

## APLICAÇÃO CLÍNICA DA BIOIMPEDÂNCIA EM DIÁLISE: UMA ANÁLISE CRÍTICA

Aline de Araujo Antunes  
Jacqueline Costa Teixeira Caramori  
Luis Cuadrado Martin



### PRINCÍPIOS DA BIOIMPEDÂNCIA

A bioimpedância (BIA) é um método não invasivo e relativamente de baixo custo para avaliação da composição corporal; sua aplicação não requer pessoal altamente treinado e seus resultados apresentam boa reprodutibilidade<sup>1</sup>. A avaliação da composição corporal por BIA foi inicialmente conduzida em 1962 por Thomasset<sup>2</sup>, baseando-se nas propriedades de condutividade elétrica dos tecidos corporais. Ao se aplicar uma corrente elétrica de pequena amperagem no corpo, ocorre uma oposição ao fluxo dessa corrente, que será percebida como valor de impedância. A impedância possui dois componentes: a resistência e a reatância. Tecido muscular e água corporal são ricos em água e eletrólitos, portanto apresentam boa condutividade e oferecem baixa resistência, já os tecidos adiposo e ósseo contêm pouco ou nenhum fluido, oferecendo elevada resistência. A reatância reflete o componente capacitivo das membranas celulares e interfaces teciduais, representando o fluxo de corrente através das células<sup>3,4</sup>. A partir dos valores de resistência e reatância, podem ser determinados os valores de água corporal, massas magra e adiposa, massa celular corporal e ângulo de fase.

Quanto à frequência da corrente elétrica, existem aparelhos de BIA que trabalham com uma única frequência, usualmente a 50kHz, permitindo uma estimação dos conteúdos intra e extracelulares a partir de constantes. Outros modelos utilizam múltiplas frequências (de 5 a 1.000kHz), o que possibilita a leitura direta dos conte-

údos intracelular em altas frequências e extracelular em baixas frequências<sup>4</sup> (Fig. 10.1). Por esse motivo, a BIA multifrequencial é considerada mais precisa do que a unifrequencial<sup>5</sup>.

Quanto ao posicionamento dos eletrodos, alguns aparelhos de BIA preveem sua colocação em mão e pé de um hemisfério corporal, considerando o corpo um cilin-

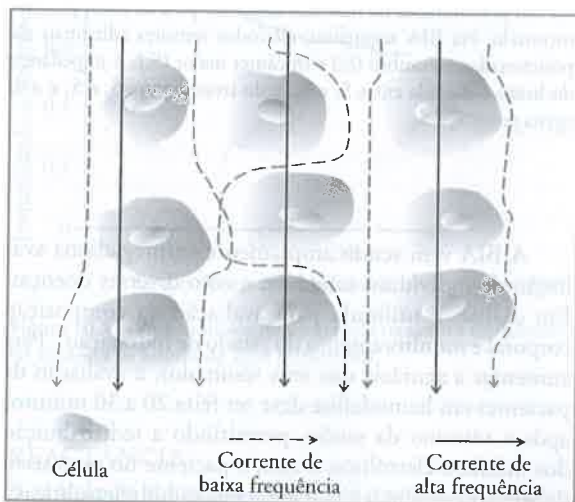


Figura 10.1 – Fluxo de corrente pelo meio celular de acordo com a frequência. Correntes com elevadas frequências atravessam a membrana celular e acessam o conteúdo intracelular. Correntes com baixas frequências fluem pelo conteúdo extracelular.



dro único (BIA *whole-body*). Apesar de esse tipo de avaliação ser bastante utilizado, ele apresenta como inconvenientes o fato de negligenciar a contribuição de pescoço, cabeça e tronco. No modelo da BIA *whole-body*, o tronco contribui com menos de 10% da impedância corporal total, apesar de representar cerca de 50% da massa corporal<sup>6</sup>. A BIA segmentar é realizada com o posicionamento adicional de mais dois eletrodos, um no ombro e outro no trocanter maior e seu emprego é alternativa para aumentar a precisão da avaliação, a qual é realizada separadamente em pernas, braços e tronco, considerando, portanto, as diferenças na composição de cada segmento e reconhecendo a importante contribuição do tronco<sup>4</sup>. Os resultados podem então ser somados e reproduzidos como valores corporais totais (Fig. 10.2).

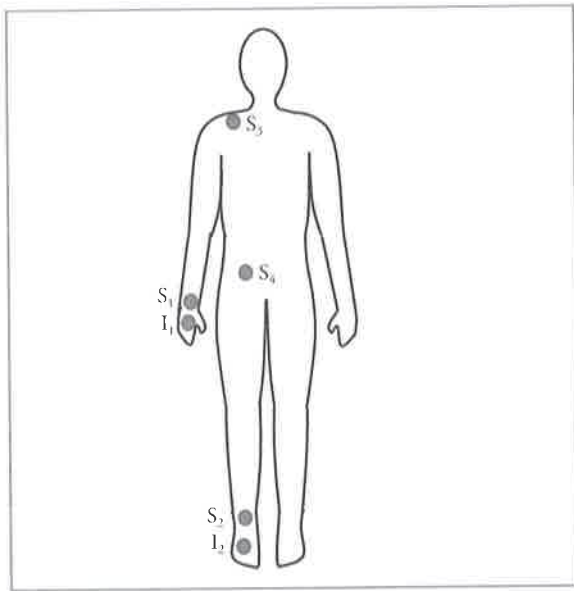


Figura 10.2 – Na BIA *whole-body*, eletrodos para a injeção da corrente (I<sub>1</sub> e I<sub>2</sub>) e eletrodos sensores da queda da voltagem (S<sub>1</sub> e S<sub>2</sub>) são posicionados na base dos dedos do pé e da mão, punho e tornozelo. Na BIA segmentar, eletrodos sensores adicionais são posicionados no ombro (S<sub>3</sub>) e trocanter maior (S<sub>4</sub>). A impedância do braço é medida entre S<sub>1</sub> e S<sub>3</sub>, a do tronco entre S<sub>3</sub> e S<sub>4</sub> e a da perna entre S<sub>4</sub> e S<sub>2</sub>.

A BIA vem sendo amplamente empregada na avaliação de indivíduos saudáveis e com diversas doenças. Em diálise, é utilizada para avaliação da composição corporal e monitoramento do estado de hidratação<sup>4</sup>. Para aumentar a acurácia dos seus resultados, a avaliação de pacientes em hemodiálise deve ser feita 20 a 30 minutos após o término da sessão, permitindo a redistribuição dos fluidos e eletrólitos, e com o paciente no peso seco, diminuindo assim o viés das alterações hidreletrolíticas<sup>7</sup>. Entretanto, para avaliar o estado de hidratação e auxiliar na determinação do peso seco em hemodiálise, algumas técnicas preveem a realização da avaliação por BIA antes da sessão de diálise<sup>8</sup>.

## GORDURA CORPORAL

O estado nutricional influencia a sobrevivência de pacientes em diálise<sup>9</sup>, portanto, a avaliação da composição corporal é importante para o diagnóstico e intervenção nutricional adequados, prevenindo a morbidade e mortalidade. A gordura corporal é parâmetro de avaliação nutricional, sendo que valores percentuais de gordura de 15% para homens e de 23% para mulheres são considerados referência para indivíduos saudáveis<sup>10</sup>. Para sua avaliação, os estudos são divergentes quanto à acurácia da medida feita pela BIA. Em diálise, Bross *et al*<sup>1</sup> avaliaram em relação ao padrão-ouro de absorptometria de raios X de dupla energia (DEXA), a concordância dos valores de percentual de gordura obtidos por três diferentes equações preditivas a partir de dados de BIA unifrequencial, por uma equação a partir da prega cutânea tricipital e outra por interatância por infravermelho próximo; a estimativa do percentual de gordura por BIA pela fórmula de Kushner e Schoeller<sup>11</sup> e a obtida por interatância por infravermelho próximo foram os métodos mais consistentes, sendo indicados para essa finalidade a esses pacientes. Na avaliação da gordura corporal e massa magra por BIA multifrequencial, Furstenberg e Davenport<sup>12</sup> reforçaram em hemodiálise a concordância desses valores com os determinados por DEXA.

A concordância entre métodos de avaliação da composição corporal em hemodiálise foi analisada por Kamimura *et al*<sup>13</sup>, sendo observados na casuística total valores similares de gordura corporal avaliada por BIA unifrequencial, antropometria e DEXA. Entretanto, quando considerado o sexo em relação ao DEXA, a BIA subestimou os valores de gordura corporal em homens e superestimou esses valores em mulheres, sendo essa variação maior em indivíduos com maior índice de massa corporal. A variabilidade do método pode ser explicada pelas diferenças na composição corporal de acordo com o sexo e pelos próprios princípios do método: a BIA estima primariamente a água corporal total e assume um estado de hidratação estável de 73% da massa livre de gordura, para então calcular o valor da gordura corporal. Assim, erros nas estimativas de água corporal e massa livre de gordura podem ser propagados e levar a um valor de percentual de gordura pouco fidedigno; esse erro pode ser agravado pelas alterações no estado de hidratação que frequentemente ocorrem nos pacientes em diálise<sup>13</sup>. Ainda, pode-se especular que pacientes com concentração de gordura na região abdominal podem ter subestimados os valores de gordura corporal total, devido à reduzida contribuição do tronco na resistência corporal total aferida. De fato, em pacientes em diálise é observada uma subestimação do percentual de gordura determinado pela BIA, em relação ao obtido por DEXA<sup>14,15</sup>. Com base nessas considerações, devemos ter cautela na interpretação dos valores de gordura corporal obtidos na avaliação por BIA.

## MASSA CELULAR CORPORAL, MASSA EXTRACELULAR E ÁGUA INTRACELULAR

A massa celular corporal (MCC) representa os componentes metabolicamente ativos, sendo constituída pelas proteínas e água intracelular (AIC) (Fig. 10.3). Trata-se da massa livre de gordura sem a massa óssea e a água extracelular (AEC), o que torna a MCC parâmetro menos suscetível às variações do estado de hidratação, sendo, portanto, bastante útil na avaliação nutricional dos pacientes em diálise<sup>16</sup>. Considera-se que valores de MCC abaixo de 35% para homens e de 30% para mulheres são indicativos de desnutrição. Oliveira *et al*<sup>16</sup> observaram em pacientes em hemodiálise correlação positiva da MCC com a massa livre de gordura avaliada por antropometria, reforçando a MCC como marcador nutricional. Os autores também encontraram correlação negativa da MCC com a idade, o que é coerente, tendo em vista a característica diminuição de massa magra decorrente do envelhecimento.

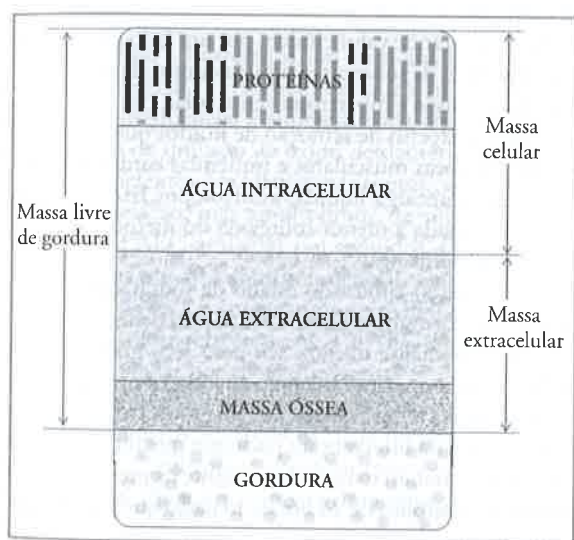


Figura 10.3 – Composição corporal.

Avram *et al*<sup>17</sup> propuseram a consideração da relação entre massa extracelular e MCC (MEC/MCC) como marcador prognóstico em diálise peritoneal. Como dito anteriormente, a MCC reflete os componentes metabolicamente ativos do corpo, já a massa extracelular considera os tecidos metabolicamente inativos e AEC, e assim valores de MEC/MCC abaixo de 1,2 (maior massa muscular e menor sobrecarga líquida) estiveram associados à maior sobrevida ao longo de oito anos de seguimento.

A AIC pode ser considerada marcador nutricional por refletir o tecido metabolicamente ativo do corpo, uma vez que as células musculares contêm AIC, sendo essa proporcional à MCC<sup>18</sup>. Jacobs *et al*<sup>19</sup> consideraram a relação AIC/peso para avaliação do estado nutricional de pacientes em hemodiálise e demonstraram relação negativa entre o parâmetro e a concentração de peptídeo

cerebral natriurético (BNP), peptídeo marcador do estado de hidratação e de presença de cardiopatias, sugerindo uma relação entre sobrecarga líquida, acometimento cardíaco e desnutrição.

Para identificar a relação de parâmetros obtidos por BIA e prognóstico cardiovascular em diálise, recentemente nosso grupo conduziu estudo prospectivo com 36 pacientes tratados por diálise peritoneal e 109 por hemodiálise e identificou que maiores valores de MEC/MCC (Fig. 10.4) e menores valores de AIC (Fig. 10.5) e MCC obtidos na avaliação inicial dessa população estiveram significativamente associados à maior ocorrência de eventos cardiovasculares ao longo de dois anos de seguimento, sendo que a redução de 1% na MCC aumentou em 7,2% o risco de ocorrência de evento. Esses resultados evidenciam a associação da desnutrição e sobrecarga líquida com a ocorrência de eventos cardiovasculares.

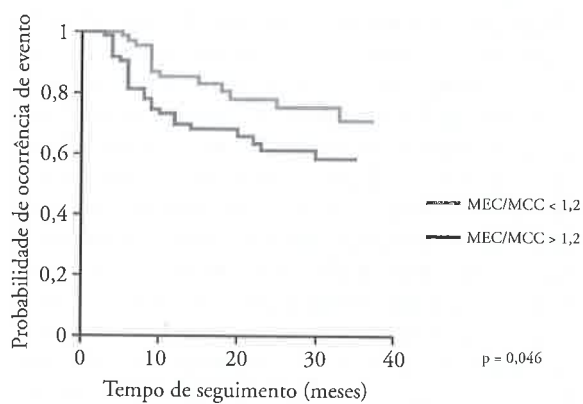


Figura 10.4 – Probabilidade de ocorrência de evento cardiovascular segundo os valores de massa extracelular/massa celular corporal.

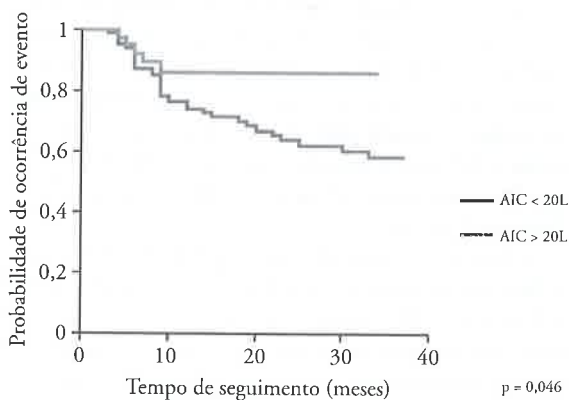


Figura 10.5 – Probabilidade de ocorrência de evento cardiovascular segundo os valores de água intracelular.

## REACTÂNCIA

A reactância é medida primária fornecida pela BIA e, assim como a MCC, reflete o tecido metabolicamente ativo, sendo um bom marcador de estado nutricional. Seus valores estão positivamente correlacionados à albumina e pré-albumina<sup>20</sup>. Uma vez que a heterogeneidade

da população em diálise dificulta o desenvolvimento de fórmulas para estimativa dos componentes corporais específicas a essa população, o uso de um parâmetro diretamente mensurado pela BIA, como a reactância, é alternativa válida para minorar possíveis vieses decorrentes do uso de equações inespecíficas. Valores de reactância inferiores a  $31\Omega$  aumentaram em 14% o risco de hospitalização de pacientes em diálise em relação àqueles com valores acima de  $70\Omega^{21}$ .

Piccoli *et al*<sup>22</sup> avaliaram a variação dos valores de resistência e reactância em uma única frequência (50kHz), considerando um amplo espectro de frequências durante a sessão de hemodiálise; houve equivalência nas informações obtidas. Portanto, a BIA unifrequencial pode ser alternativa válida para avaliação da população em diálise.

### ÂNGULO DE FASE

O ângulo de fase é determinado pelo arco tangente da relação entre reactância e resistência. Embora seu significado biológico não seja bem compreendido, o ângulo de fase é considerado marcador nutricional e prognóstico. Como padrão de referência, indivíduos brasileiros saudáveis apresentam valores médios de ângulo de fase entre  $5,6^\circ$  e  $8,02^\circ$ , dependendo da faixa etária e sexo<sup>23</sup>. No estudo de Maggiore *et al*<sup>24</sup> com pacientes em hemodiálise, houve associação direta dos valores de ângulo de fase com os valores de albumina, circunferência muscular do braço, índice de massa corporal e estado nutricional pela avaliação global subjetiva; quanto ao prognóstico, valores de ângulo de fase inferiores a  $4,2^\circ$  para mulheres e  $4,5^\circ$  para homens foram preditores de pior sobrevida. Em nosso centro, ao categorizar pacientes prevalentes em hemodiálise pelo ângulo de fase, Vannini *et al*<sup>25</sup> observaram que aqueles com índices inferiores a  $6,4^\circ$  apresentaram menores valores de creatinina e linfócitos totais, reforçando o ângulo de fase como parâmetro nutricional. Em diálise peritoneal, menores valores de ângulo de fase estiveram associados a pior prognóstico em análise ajustada para idade, raça, sexo, tempo em diálise e diabetes, sendo que, para cada redução de  $1^\circ$  no ângulo de fase, o risco de óbito aumentou em aproximadamente 2,5 vezes<sup>20</sup>.

O valor do ângulo de fase sofre influência do estado de hidratação. Pacientes anúricos em hemodiálise foram avaliados por BIA imediatamente antes da sessão, no final e em diversos momentos até a sessão subsequente. Em relação à primeira aferição, o ângulo de fase aumentou significativamente após o término da sessão ( $4,8 \pm 1,1^\circ$  vs.  $5,7 \pm 1,3^\circ$ ), manteve-se estável nas duas horas seguintes e foi decaindo até voltar a seu valor basal na sessão seguinte<sup>26</sup>. Nosso grupo investigou pacientes em diálise peritoneal agrupados pelos valores da relação entre AEC e água corporal total (AEC/ACT) e observou que pacientes com maior sobrecarga líquida apresentaram menores valores de ângulo de fase, sem evidências de prejuízo nutricional em outros parâmetros nutricionais, exceto nos menores valores de albumina, o que especula-se ser devido à hemodiluição<sup>27</sup>.

Com a crítica de que o ângulo de fase não é um parâmetro normalizado, foi recentemente sugerida a utilização da relação capacitância/índice de massa corporal como marcador prognóstico, sendo que valores inferiores a  $240\text{nF}/\text{m}^2$  estiveram associados a melhor sobrevida de pacientes em diálise peritoneal ao longo de dois anos de seguimento<sup>28</sup>.

A fim de comparar parâmetros derivados da BIA em 10.263 indivíduos saudáveis e 913 indivíduos em diálise, Dumler e Kilates<sup>29</sup> conduziram estudo que revelou menores valores de MCC, massa livre de gordura, massa adiposa e ângulo de fase e maiores valores de AEC nos pacientes em diálise, sugerindo que estes apresentam maior propensão a desnutrição e sobrecarga de líquidos e reforçando a importância da atenção nutricional à população em diálise.

### AVALIAÇÃO DA ÁGUA CORPORAL POR BIOIMPEDÂNCIA

A estimativa acurada do estado volêmico de pacientes em diálise tem grande valor clínico, por um lado prevenindo complicações da sobrecarga líquida como edema pulmonar, hipertensão e hipertrofia ventricular, por outro lado evitando o excesso de remoção de fluidos que pode ocasionar câimbras musculares e isquemias cardíaca e cerebral<sup>30</sup>. A sobrecarga líquida, avaliada por BIA, também está relacionada à menor sobrevida do método dialítico em diálise peritoneal<sup>31</sup>.

A avaliação clínica do estado de hidratação é ferramenta clássica e amplamente utilizada em diálise<sup>32</sup>. Pacientes em hemodiálise tiveram seu peso seco gradualmente reduzido até o máximo tolerado ao longo de três a quatro meses, sendo a AEC avaliada por BIA multifrequencial no início e final da intervenção; pacientes que diminuíram a AEC apresentaram redução importante da pressão arterial sistólica e diastólica de 24 horas, ao passo que aqueles que aumentaram a AEC não apresentaram alterações pressóricas significativas<sup>33</sup>. Fagugli *et al*<sup>34</sup> identificaram correlação da AEC avaliada por BIA unifrequencial com o índice de massa ventricular esquerda, independente da pressão arterial sistólica. Essa relação entre sobrecarga líquida e hipertrofia ventricular também foi observada em pacientes tratados por hemodiálise em nosso Serviço<sup>35</sup>.

Estimar o peso seco dos pacientes com base em parâmetros como o ganho de peso interdialítico, a ultrafiltração e a pressão arterial é ferramenta clínica útil e válida, porém, em alguns casos, pode não refletir o estado de hidratação do indivíduo<sup>30</sup>. Utilizando BIA multifrequencial, foi avaliado o estado de hidratação de pacientes em hemodiálise e observado que 17% dos pacientes normotensos apresentavam sobrecarga líquida, valorizando o que em estudo anterior esteve associado à maior mortalidade<sup>8</sup>. Apesar de a pressão arterial sugerir o estado volêmico, ela é frequentemente influenciada por mecanismos neuro-hormonais e mascarada por diversos medicamentos anti-hipertensivos<sup>36</sup>, portanto é importante o emprego de outros métodos de avaliação do estado de hidratação.



Diversas ferramentas têm sido utilizadas para avaliação do estado de hidratação, como peptídios natriuréticos e diâmetro da veia cava<sup>32</sup>. No quadro 10.1 é mostrada uma compilação de estudos com pacientes em diálise, que compararam a água corporal avaliada por diferentes técnicas de BIA com outros métodos de avaliação.

No estudo de van de Pol *et al*<sup>37</sup>, os pacientes foram agrupados de acordo com os valores da relação entre água corporal total (ACT) e peso determinada por BIA; o grupo mais hipervolêmico apresentou maiores valores de diâmetro de veia cava e de BNP e maior percentual de pacientes com edema. A fração clivada do BNP (NT-pró-BNP) foi fortemente associada à AEC/ACT avaliada por BIA em pacientes tratados por hemodiálise<sup>38</sup>. Esses dados refletem a boa relação entre BIA e outros métodos na avaliação do estado de hidratação, reforçando seu valor para essa finalidade.

A BIA unifrequencial também se mostrou sensível às alterações de ACT que ocorrem durante a hemodiálise, uma vez que identificou a diminuição da ACT ao longo de sucessivas mensurações realizadas durante a sessão de diálise<sup>39</sup>. Entretanto, em meta-análise realizada por Martinoli *et al*<sup>40</sup>, evidenciou-se que a ACT avaliada por BIA unifrequencial é superestimada em relação ao padrão-ouro de diluição de óxido de deutério. Em avaliação de pacientes em diálise peritoneal, observou-se elevada correlação, mas amplo limite de concordância, entre ACT e AEC avaliadas por métodos dilucionais e determinadas por BIA multifrequencial, sendo que esta subestimou a ACT e superestimou a AEC; entretanto, houve importante relação da ACT e AEC com variáveis cardíacas avaliadas por ecocardiograma<sup>41</sup>.

Para identificar a precisão das técnicas *whole-body* e segmentar na mensuração da ACT de pacientes em diálise peritoneal, realizou-se avaliação com a cavidade abdominal com dialisato e após a drenagem do líquido. Observou-se que cerca de 95% desse volume cavitário foi detectado pela BIA segmentar, enquanto pela BIA *whole-body* apenas cerca de 12% foram detectados<sup>42</sup>. Assim, a BIA segmentar avaliou com maior precisão a água corporal presente no tronco de pacientes em diálise peritoneal, repercutindo em uma mensuração mais acurada da ACT. Nesse sentido, pacientes em diálise peritoneal não terão alterações significativas nos valores de resistência, reactância e, consequentemente, de água corporal se realizarem a avaliação por BIA *whole-body* com a presença de dialisato intra-abdominal<sup>43</sup>.

Na avaliação da dose de diálise, a normalização do Kt pelo volume de distribuição da ureia tem sido questionada, sendo sugerido que a área de superfície corporal, o gasto energético em repouso e o tamanho hepático sejam utilizados em substituição ao volume. Recentemente foi proposto o uso da resistência obtida por BIA para essa normalização, por ser parâmetro diretamente mensurável que reflete o estado biológico do indivíduo e relacionado à ACT<sup>44</sup>. Entretanto, mais estudos são necessários para comprovar a utilidade de seu uso.

## SOBRECARGA LÍQUIDA E INFLAMAÇÃO

O estado de hidratação é independentemente associado à inflamação<sup>45</sup> e ao estado nutricional<sup>46</sup>. Avila Diaz *et al*<sup>45</sup> observaram, em diálise peritoneal, que a relação AEC/ACT foi preditor independente dos valores de proteína C-reativa. Na avaliação do estado de hidratação pela relação AEC/ACT é proposto que os pontos de corte discriminatórios de sobrecarga líquida sejam estabelecidos considerando o sexo, uma vez que mulheres tendem a ter maiores valores em decorrência de sua composição corporal<sup>47</sup>. Outro aspecto a ser considerado na interpretação do estado de hidratação é a presença de obesidade, uma vez que pacientes obesos saudáveis apresentam maior relação significativa entre AEC e AIC, avaliada por métodos dilucionais do que os não obesos<sup>48</sup>.

Estudo longitudinal que verificou associações entre melhora da sobrecarga líquida e estado nutricional e inflamatório verificou que o grupo com diminuição da AEC apresentou redução importante da proteína C-reativa e do percentual de pacientes com desnutrição diagnosticada pela avaliação global subjetiva, já o grupo com agravamento da sobrecarga líquida apresentou deterioração do estado nutricional, com redução dos valores de força de preensão manual, e aumento da atividade inflamatória<sup>46</sup>. A sobrecarga de líquidos pode levar a edema gastrointestinal, com translocação de bactérias e endotoxinas<sup>49</sup>, favorecendo o estado inflamatório, o qual também é estimulado por níveis séricos elevados de sódio, que aumentam a formação de espécies reativas de oxigênio e a produção de citocinas<sup>50</sup>. A inflamação pode repercutir em prejuízo do estado nutricional por diminuição do apetite e aumento do catabolismo<sup>46</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em crianças<sup>51</sup>, grávidas<sup>52</sup> e pacientes amputados<sup>7</sup>, os poucos estudos existentes, de maneira geral, sugerem que a forma mais apropriada de interpretar os índices da BIA é comparar os valores mensurados com os previamente obtidos para o mesmo paciente; dessa forma, consegue-se identificar alterações na composição corporal. Em crianças em diálise peritoneal, a variação dos valores de reactância e o ângulo de fase foram capazes de detectar alterações na composição corporal ocorridas ao longo dos dois primeiros anos de tratamento dialítico, sendo parâmetros sugeridos para o seguimento nutricional dessa população<sup>53</sup>.

Algumas considerações devem ser feitas na interpretação dos parâmetros obtidos por BIA na avaliação de pacientes em diálise: 1<sup>o</sup>) o aumento da idade acarreta elevação da resistência corporal, devido ao aumento de tecido adiposo; estima-se que a cada 10 anos a resistência aumente em 9Ω. Pelo acúmulo de tecido adiposo também, mulheres apresentam maior resistência do que homens. 2<sup>o</sup>) O aumento da idade e a presença de *diabetes mellitus* diminuem a reactância, possivelmente em decorrência da diminuição da MCC. 3<sup>o</sup>) O ângulo de fase é menor em indivíduos idosos e em mulheres, em



Quadro 10.1 – Estudos com bioimpedância para a avaliação da água corporal em indivíduos em diálise.

Autores	Método dialítico	N	Parâmetro da BIA	Método comparativo	Técnica de BIA	Resultados
Zhu <i>et al.</i> <sup>38</sup>	Hemodiálise	10	AEC	Ultrafiltração	Segmentar e <i>whole-body</i> multifrequenciais	A BIA segmentar foi mais acurada do que a <i>whole-body</i> na detecção da variação da AEC nos momentos pré e pós-sessão de diálise
Katzarski <i>et al.</i> <sup>39</sup>	Hemodiálise	123	AEC	Diâmetro da veia cava inferior e ultrafiltração	<i>Whole-body</i> multifrequencial	AEC e diâmetro da veia cava diminuíram com a ultrafiltração ao longo da sessão de diálise
Chanchainujira e Mehra <sup>60</sup>	Hemodiálise	28	AEC	Ultrafiltração e ganho de peso interdialítico	Segmentar e <i>whole-body</i> multifrequenciais	A AEC mensurada por ambas as técnicas correlacionou-se positivamente com a perda de líquido durante a sessão de diálise e com o ganho de peso interdialítico, entretanto houve subestimação da AEC pelos dois métodos
Jacobs <i>et al.</i> <sup>19</sup>	Hemodiálise	44	AEC/ peso	BNP e NT pró-BNP	<i>Whole-body</i> multifrequencial	Positiva correlação entre os valores de AEC determinados por BIA e os níveis de peptídeos
Faguigi <i>et al.</i> <sup>34</sup>	Hemodiálise	120	% AEC	Massa ventricular esquerda e pressão arterial	<i>Whole-body</i> monofrequencial	Correlação positiva de porcentagem de AEC com o índice de massa ventricular esquerda e pressão arterial sistólica. Pacientes hipertensos e com hipertrofia ventricular apresentaram maiores valores de porcentagem de AEC
Van De Pol <i>et al.</i> <sup>37</sup>	Hemodiálise	66	ACT/peso	Diâmetro da veia cava inferior, edema, BNP e NT pró-BNP	<i>Whole-body</i> monofrequencial	O grupo com maior tercil de ACT/peso apresentou maiores valores de BNP e diâmetro da veia cava pré e pós-sessão e maior percentual de pacientes com edema. O NT pró-BNP não diferiu entre os grupos
Di Iorio <i>et al.</i> <sup>76</sup>	Hemodiálise	27	ACT	Fórmula preditiva antropométrica de ACT	<i>Whole-body</i> monofrequencial	A ACT determinada por BIA é similar à predita por fórmula antropométrica até 3 horas após o término da sessão. Entretanto a BIA superestima seus valores nos períodos subsequentes
Zhu <i>et al.</i> <sup>42</sup>	Diálise peritoneal	14	AEC	Volume de dialisato na cavidade peritoneal	Segmentar e <i>whole-body</i> multifrequenciais	Maior percepção significativa pela BIA segmentar das variações de líquido na infusão e drenagem do dialisato na cavidade peritoneal em relação ao <i>whole-body</i>
Avila-Díaz <i>et al.</i> <sup>45</sup>	Diálise peritoneal	183	AEC/ACT	Ultrafiltração e remoção de sódio (renal e peritoneal)	<i>Whole-body</i> multifrequencial	AEC/ACT correlacionou-se com ultrafiltração e remoção de sódio
van de Koninghs <i>et al.</i> <sup>41</sup>	Diálise peritoneal	40	AEC e ACT	Óxido de deutério e brometo de sódio	Segmentar e <i>whole-body</i> multifrequenciais	BIA <i>whole-body</i> e segmentar apresentam correlação significativa, mas amplo limite de concordância com os métodos dilucionais. A BIA segmentar não demonstra vantagem em relação à <i>whole-body</i> na avaliação do estado de hidratação
de Fijter <i>et al.</i> <sup>61</sup>	Diálise peritoneal	8	ACT	Volume de distribuição da antipirina	<i>Whole-body</i> monofrequencial	ACT determinada por BIA apresentou forte correlação com a determinada pela antipirina, entretanto a BIA superestimou seus valores
Van de Kerkhof <i>et al.</i> <sup>62</sup>	Diálise peritoneal	37	AIC	Métodos dilucionais: óxido de deutério (ACT) e brometo de sódio (AEC)	<i>Whole-body</i> mono e multifrequencial	Correlação positiva da AIC determinada por BIA multi e monofrequencial com métodos dilucionais, entretanto com amplo limite de concordância

decorrência da menor massa muscular e maior massa adiposa. Estima-se redução de 0,3<sup>o</sup> para cada 10 anos de envelhecimento. 4<sup>o</sup>) A ACT e a proporção de AIC são menores em indivíduos idosos, em razão das alterações da composição corporal<sup>54</sup>.

Apesar de amplamente utilizada em pesquisas clínicas, o emprego da BIA para avaliação nutricional de pacientes em diálise na rotina clínica não é mencionado pelas diretrizes de nutrição em diálise propostas pelo Reino Unido<sup>55</sup>, Europa<sup>56</sup> e América do Norte<sup>57</sup>, que se atêm a recomendar parâmetros tradicionais para avaliação nutricional, tais como albumina, creatinina, circunferência muscular do braço, índice de massa corporal e oferta energética-proteica. Sugerimos que a chave para uma avaliação da composição corporal mais acurada seja a realização de mensurações seriadas ao longo do tempo para detectar mudanças relativas em um mesmo indivíduo<sup>12</sup>, sendo em nossa opinião a BIA ferramenta clínica válida para essa finalidade.

### Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Pasqual Barretti e à Nutricionista Franciele Delatim Vannini pela participação ativa no Grupo de Nutrição da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bross R, Chandramohan G, Kovesdy CP *et al.* Comparing body composition assessment tests in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 885-896.
- Thomasset MA. Bioelectric properties of tissue. Impedance measurement in clinical medicine. Significance of curves obtained. *Lyon Med* 1962; 94: 107-118.
- Basile C, Vernaglione L, Bellizzi V *et al.* Total body water in health and disease: have anthropometric equations any meaning? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1997-2002.
- Tattersall J. Bioimpedance analysis in dialysis: state of the art and what we can expect. *Blood Purif* 2009; 27: 70-74.
- Dumler F, Kilates C. Use of bioelectrical impedance techniques for monitoring nutritional status in patients on maintenance dialysis. *J Ren Nutr* 2000; 10: 116-124.
- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD *et al.* Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; 23: 1226-1243.
- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD *et al.* Bioelectrical impedance analysis--part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004; 23: 1430-1453.
- Wizemann V, Wabel P, Chamney P *et al.* The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1574-1579.
- Kopple JD. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 1002-1009.
- Lohamn TG, Roche AF, Martorell R (eds). Anthropometric standardization reference manual. Human Kinetics Books: Champaign, 1991.
- Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 417-424.
- Furstenberg A, Davenport A. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry assessments in outpatient hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 123-129.
- Kamimura MA, Avesani CM, Cendoroglo M *et al.* Comparison of skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of body fat in patients on long-term haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 101-105.
- Stall SH, Ginsberg NS, DeVita MV *et al.* Comparison of five body-composition methods in peritoneal dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 125-130.
- Woodrow G, Oldroyd B, Smith MA *et al.* Measurement of body composition in chronic renal failure: comparison of skinfold anthropometry and bioelectrical impedance with dual energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 295-301.
- Oliveira CM, Kubrusly M, Mota RS *et al.* The phase angle and mass body cell as markers of nutritional status in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2010; 20: 314-320.
- Avram MM, Fein PA, Borawski C *et al.* Extracellular mass/body cell mass ratio is an independent predictor of survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2010; 78: 37-40.
- Cohn SH, Vaswani AN, Yasumura S *et al.* Assessment of cellular mass and lean body mass by noninvasive nuclear techniques. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 305-311.
- Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM *et al.* Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 25: 243-248.
- Mushnick R, Fein PA, Mittman N *et al.* Relationship of bioelectrical impedance parameters to nutrition and survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003; 87: 553-556.
- 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.
- Piccoli A, Pastori G, Guizzo M *et al.* Equivalence of information from single versus multiple frequency bioimpedance vector analysis in hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 67: 301-313.
- Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J *et al.* Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 49-52.
- Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C *et al.* Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 50: 2103-2108.
- Vannini FD, Antunes AA, Caramori JC *et al.* Associations between nutritional markers and inflammation in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 1003-1009.
- Di Iorio BR, Scalfi L, Terracciano V *et al.* A systematic evaluation of bioelectrical impedance measurement after hemodialysis session. *Kidney Int* 2004; 65: 2435-2440.
- Antunes AA, Vannini, FCD, Martin LC *et al.* Relevance of hydration status on the interpretation of nutritional parameters in peritoneal dialysis. *Rev Nutr* 2011; 24: 99-107.
- Koh KH, Wong HS, Go KW *et al.* Normalized bioimpedance indices are better predictors of outcome in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2010; 31: 574-582.
- Dumler F, Kilates C. Body composition analysis by bioelectrical impedance in chronic maintenance dialysis patients: comparisons to the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Ren Nutr* 2003; 13: 166-172.
- Rout P, Sandhu GS, Khattak M *et al.* Advances in volume monitoring in dialysis patients. *Minerva Urol Nefrol* 2010; 62: 13-27.
- Jones CH, Newstead CG. The ratio of extracellular fluid to total body water and technique survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2004; 24: 353-358.
- Ishibe S, Peixoto AJ. Methods of assessment of volume status and intercompartmental fluid shifts in hemodialysis patients: implications in clinical practice. *Semin Dial* 2004; 17: 37-43.
- Katzarski KS, Divino Filho JC, Bergstrom J. Extracellular volume changes and blood pressure levels in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2003; 7: 135-142.
- Fagugli RM, Pasini P, Quintaliani G *et al.* Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2332-2338.

35. Martin LC, Franco RJ, Gavras I *et al.* Association between hyperolemia and ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1163-1169.
36. Voroneanu L, Cusai C, Hogas S *et al.* The relationship between chronic volume overload and elevated blood pressure in hemodialysis patients: use of bioimpedance provides a different perspective from echocardiography and biomarker methodologies. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 789-797.
37. van de Pol AC, Frenken LA, Moret K *et al.* An evaluation of blood volume changes during ultrafiltration pulses and natriuretic peptides in the assessment of dry weight in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2007; 11: 51-61.
38. Booth J, Pinney J, Davenport A. N-terminal proBNP--marker of cardiac dysfunction, fluid overload, or malnutrition in hemodialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1036-1040.
39. Brooks ER, Fatallah-Shaykh SA, Langman CB *et al.* Bioelectric impedance predicts total body water, blood pressure, and heart rate during hemodialysis in children and adolescents. *J Ren Nutr* 2008; 18: 304-311.
40. Martinoli R, Mohamed EI, Maiolo C *et al.* Total body water estimation using bioelectrical impedance: a meta-analysis of the data available in the literature. *Acta Diabetol* 2003; 40: S203-206.
41. Konings CJ, Kooman JP, Schonck M *et al.* Assessment of fluid status in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2002; 22: 683-692.
42. Zhu F, Schneditz D, Kaufman AM *et al.* Estimation of body fluid changes during peritoneal dialysis by segmental bioimpedance analysis. *Kidney Int* 2000; 57: 299-306.
43. Kushner RF, de Vries PM, Gudivaka R. Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of patients undergoing dialysis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 503-509.
44. Basile C, Vernaglion L, Lomonte C *et al.* A new index of hemodialysis adequacy: clearance x dialysis time / bioelectrical resistance. *J Nephrol* 2010; 23: 575-586.
45. Ávila-Díaz M, Ventura MD, Valle D *et al.* Inflammation and extracellular volume expansion are related to sodium and water removal in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006; 26: 574-580.
46. Cheng LT, Tang W, Wang T. Strong association between volume status and nutritional status in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 891-902.
47. Asghar RB, Green S, Engel B *et al.* Relationship of demographic, dietary, and clinical factors to the hydration status of patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2004; 24: 231-239.
48. Waki M, Kral JG, Mazariegos M *et al.* Relative expansion of extracellular fluid in obese vs. nonobese women. *Am J Physiol* 1991; 261: 199-203.
49. Niebauer J, Volk HD, Kemp M *et al.* Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1838-1842.
50. Dinarello CA. Hyperosmolar sodium chloride, p38 mitogen activated protein and cytokine-mediated inflammation. *Semin Dial* 2009; 22: 256-259.
51. Paglialonga F, Edefonti A. Nutrition assessment and management in children on peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 721-730.
52. Takeuchi K, Murata K, Funaki K *et al.* Bioelectrical impedance analysis in the clinical management of a pregnant woman undergoing dialysis. *J Perinat Med* 2000; 28: 228-231.
53. Edefonti A, Picca M, Damiani B *et al.* Prevalence of malnutrition assessed by bioimpedance analysis and anthropometry in children on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; 21: 172-179.
54. Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL *et al.* Bioimpedance norms for the hemodialysis population. *Kidney Int* 1997; 52: 1617-1621.
55. Wright M, Jones, C. UK Renal Association. Clinical Practice Guidelines – Nutrition in CKD 2010. <http://www.renal.org/clinical/guidelinessection/nutritioninckd> (accessed November 2011).
56. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P *et al.* EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 45-87.
57. National Kidney Foundation NKF-DOQI. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1-53.
58. Zhu F, Schneditz D, Levin NW. Sum of segmental bioimpedance analysis during ultrafiltration and hemodialysis reduces sensitivity to changes in body position. *Kidney Int* 1999; 56: 692-699.
59. Katzarski K, Charra B, Laurent G *et al.* Multifrequency bioimpedance in assessment of dry weight in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 20-23.
60. Chanchairujira T, Mehta RL. Assessing fluid change in hemodialysis: whole body versus sum of segmental bioimpedance spectroscopy. *Kidney Int* 2001; 60: 2337-2342.
61. de Fijter WM, de Fijter CW, Oe PL *et al.* Assessment of total body water and lean body mass from anthropometry, Watson formula, creatinine kinetics, and body electrical impedance compared with antipyrine kinetics in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 151-156.
62. van de Kerkhof J, Konings CJ, van Kreel B *et al.* Bioimpedance analysis and assessment of intracellular water in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003; 23: 591-593.

## ADIPOCINAS NAS DOENÇAS RENAIS AGUDAS E CRÔNICAS

Pedro Manoel Mendes Moraes Vieira  
Angela Castoldi  
Niels Olsen Saraiva Camara



### INTRODUÇÃO

A obesidade já é considerada pela Organização Mundial da Saúde uma epidemia global, com mais de um bilhão de adultos com excesso de peso, em que pelo menos trezentos milhões deles são clinicamente obesos<sup>1</sup>. A obesidade pode ser descrita como a “nova síndrome mundial”, sendo uma condição complexa, afetando indivíduos de todas as idades e grupos socioeconômicos<sup>1</sup>. A morbidade associada inclui, por exemplo, diabetes tipo 2, dislipidemias, hipertensão, doenças coronariana e cerebrovascular, síndrome de apneia do sono, doenças renais, entre outras. A obesidade é caracterizada por um estado de inflamação crônica moderado, com aumento dos níveis de diversas citocinas pró-inflamatórias e de moléculas de fase aguda<sup>2</sup>. Entre 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 macrófagos infiltrantes<sup>3</sup>. Os macrófagos são uma fonte adicional de mediadores solúveis que podem contribuir e perpetuar a inflamação no tecido adiposo e, em adição aos fatores pró-inflamatórios, os adipócitos também podem produzir, possivelmente como uma resposta adaptativa ou por *feedback*, fatores anti-inflamatórios como a interleucina 10 (IL-10) e o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1RA), que se liga competitivamente ao receptor de IL-1, bloqueando a ligação dessa citocina<sup>4,5</sup>.

Adipocinas apresentam uma variedade de efeitos periféricos e centrais e estas proteínas secretadas estão envolvidas em uma série de processos complexos, incluindo metabolismo da gordura, comportamento alimentar,

homeostase, vascular, balanço energético e sensibilidade à insulina. O tecido adiposo é um fator significativo de aumento da inflamação sistêmica em pacientes em estágio final de doença renal.

### 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 no desenvolvimento de um processo inflamatório crônico. Entretanto, uma quebra da função imune pode desencadear efeitos deletérios relacionados à utilização de nutrientes que pode levar à imunodeficiência e à desnutrição<sup>6</sup>. Essa ligação entre o sistema imune e o estado nutricional indica que o monitoramento nutricional durante doenças é um importante fator no auxílio para a eliminação da doença.

Dados clínicos e epidemiológicos indicam que a imunocompetência depende do estado nutricional, pois respostas imunes comprometidas são, na maioria das vezes, associadas a estados de desnutrição que contribui para alta prevalência de doenças infecciosas<sup>7</sup>. Tem sido observado que rápida alteração nos tecidos linfóides é



aparentemente afetada por desequilíbrios nutricionais, conectando, dessa forma, o sistema imune e as vias metabólicas. Ademais, infecções estão relacionadas a uma 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 reduzida proliferação celular<sup>8</sup>. Essa diminuída síntese de proteínas e proliferação celular podem levar a um certo grau de imunodeficiência, resultando em diversas doenças, e ao 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 induzida 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, entre outros. Apesar de que todos esses ensaios podem ser usados na clínica, a contagem de leucócitos é o teste mais empregado na rotina para avaliação nutricional<sup>9</sup>. É importante ter-se 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 apresentar 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 tornou-se clara a participação desse tecido em uma variedade de funções fisiológicas como um órgão endócrino. As proteínas produzidas pelo adipócito incluem leptinas, adiponectinas, resistinas, visfatinas, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), adipisina, IL-6, entre outros, que têm papel importante em diversas doenças (Fig. 11.1). Ademais, 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<sup>10,11</sup>.

Evidências de ligações entre metabolismo e funções imunes surgem pelo fato de que a composição de ácidos graxos de fosfolípidios da membrana dos esplenócitos são afetadas pela manipulação de lipídios na dieta, modificando, dessa forma, a função de linfócitos<sup>12,13</sup>. Por exemplo, altos níveis de ácidos linoleicos em linfócitos do baço correlacionam-se negativamente com a expressão de CD25 (cadeia  $\alpha$  do receptor de IL-2) e taxa proliferativa. Assim, alguns efeitos, como imunossuppressores induzidos por ácidos graxos poli-insaturados, podem ser

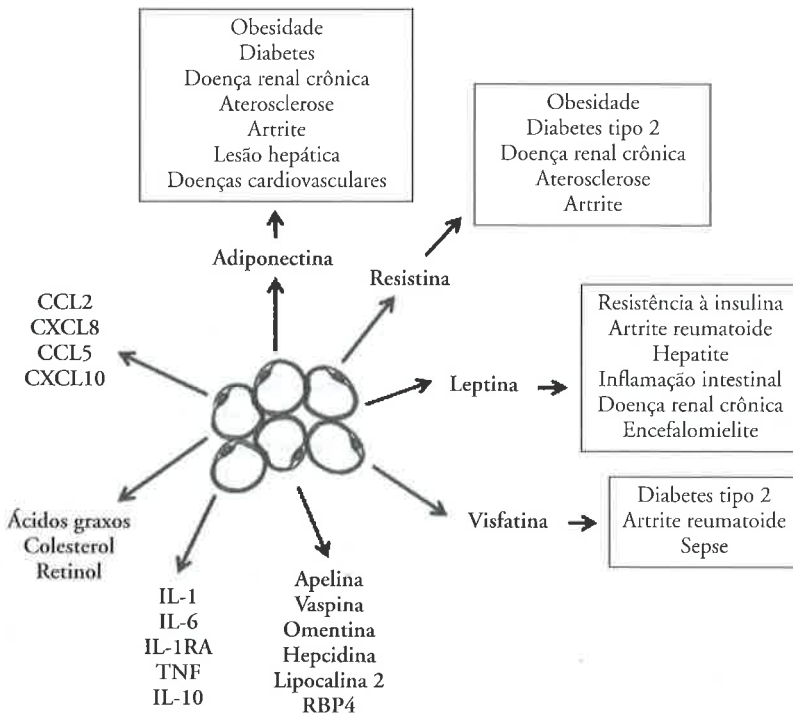


Figura 11.1 – Adipocinas e a participação nas doenças.

devido, em certo grau, a um aumento nos ácidos linoleicos ou mesmo à diminuição de componentes modificadores desses ácidos que são comumente achados durante eventos associados à membrana plasmática no momento da migração linfocitária<sup>12</sup>.

## 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<sup>14</sup>. Entre essas adipocinas, a leptina tem despertado grande interesse pela comunidade científica.

A leptina foi inicialmente descrita em 1994 por Zhang *et al*<sup>15</sup>. Seu estudo iniciou-se, de fato, com a descrição de dois modelos de camundongos, um deles obeso (*ob*) e o outro diabético (*db*)<sup>16,17</sup>. Em homozigose (*ob/ob* e *db/db*), mutações nesses *loci* causam hiperfagia e diminuição da taxa metabólica. Embora estudos genéticos tenham mapeado esses genes *em loci* diferentes, sua correlação foi sugerida por estudos de parabiose. Nesses estudos, a parabiose de animais *ob/ob*, tanto com animais selvagens como *db/db*, acabava com o fenótipo observado em animais *ob/ob*, sugerindo que o produto do gene *ob* era um fator circulante encontrado em animais selvagens e *db/db*<sup>18,19</sup>. Esses autores observaram que, ao contrário do observado para os animais *ob/ob*, os *db/db* não tinham seu fenótipo revertido, sugerindo que estes, apesar de possuírem esse fator, eram insensíveis a ele. Isso levou à suposição que o receptor do gene *ob* não era funcional no animal *db/db*.

A hipótese levantada por esses experimentos clássicos confirmou-se quando o gene *ob* foi clonado e seu produto identificado como sendo a leptina<sup>16,17</sup>. Logo após a clonagem e identificação do produto do gene *ob*, o receptor da leptina foi clonado<sup>20</sup>. Após a clonagem do gene do receptor de leptina observou-se que o gene responsável por sua transcrição possuía uma mutação no animal *db/db*<sup>21</sup>.

Os receptores de leptina existem em algumas isoformas, todas produtos de um único gene *lepr* e resultado de *splicing* alternativo e clivagens proteolíticas<sup>22</sup>. Os receptores de leptina podem ser subdivididos em três categorias: forma secretada, forma curta e forma longa<sup>22,23</sup>. Enquanto as funções dos receptores de leptina curtos não são bem conhecidas, a forma longa, OBRb, é fundamental para a função da leptina. O OBRb é um receptor que ativa Jaks cinases induzindo a fosforilação e ativação de STAT3 (do inglês, *signal transducer and activator of transcription 3*)<sup>24</sup>.

Após esses estudos iniciais, sabe-se hoje que 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>25</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. Ademais, os níveis de leptina são gênero-dependentes, sendo maiores em fêmeas. A leptina é uma citocina com características hormonais e funções pleiotrópicas<sup>26</sup>.

A leptina, devido a sua ação na regulação do metabolismo, é um mediador tanto de respostas neuroendócrinas como imunes<sup>27</sup>. 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 se tornarem imunodeficientes<sup>28</sup>. Algumas ações da leptina no sistema imune incluem a modulação de monócitos/macrófagos, de neutrófilos, de eosinófilos, de basófilos, de células NK (do inglês, *natural killer*), de células dendríticas e de linfócitos<sup>3,29-32</sup>. A leptina pode induzir a 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<sup>30</sup>.

Um aspecto importante da leptina no sistema imune é sua ação como fator pró-inflamatório. A leptina é produzida por células inflamatórias e a transcrição e tradução do gene da leptina são aumentadas por estímulos inflamatórios como lipopolissacarídeo, IL-1 e IL-6<sup>33,34</sup>.

Na imunidade inata, a leptina parece atuar na ativação de monócitos e macrófagos, favorecendo sua função fagocítica e a secreção de leucotrieno B4, ciclooxigenase, óxido nítrico e citocinas pró-inflamatórias como TNF e IL-1<sup>35,36</sup>. Nos neutrófilos, a leptina induz a quimiotaxia e liberação de radicais de oxigênio, sendo que em humanos esses efeitos parecem ser indiretos via a produção de TNF pelos macrófagos<sup>37-39</sup>. Nas células NK, a leptina afeta sua ativação e seu desenvolvimento tanto *in vitro* como *in vivo*<sup>40,41</sup>. Devido ao fato de as células NK expressarem OBRb e camundongos *db/db* possuírem um déficit de células NK, é provável que a leptina influencie tanto o desenvolvimento como a manutenção dessas células. Um importante papel de OBRb nessas células é promover sua função citotóxica via a ativação de STAT3, além da transcrição de IL-2 e perforinas<sup>40-42</sup>.

Na imunidade adaptativa, a leptina tem sido mais estudada nas células T CD4+. A leptina aumenta a ativação de células T CD4+ e sua migração para sítios de inflamação, possivelmente devido a um aumento na expressão de moléculas de adesão, como a de ICAM (do inglês, *intercellular adhesion molecules*) e a de VLA2 (do inglês, *very late antigen 2*) em resposta à citocina pró-inflamatória IFN- $\gamma$ <sup>43</sup>.

Outro papel da leptina foi observado em camundongos *ob/ob*. A ausência de leptina nesses animais está associada à imunossupressão e à atrofia tímica<sup>28, 43</sup>. 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, as quais são revertidas pela administração de leptina<sup>28,44</sup>.

Animais *ob/ob* apresentam menor secreção de IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF e IL-18 e aumento de citocinas do tipo Th2

como IL-4 e IL-10, após estímulo mitogênico, fator que pode levar esses animais a serem resistentes a algumas doenças autoimunes experimentais induzidas<sup>30,45</sup>. 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>46</sup>.

No contexto do transplante, o equilíbrio Th1/Th2 tem-se mostrado importante no desfecho do enxerto, seja em rejeição, seja tolerância. As células do padrão Th2 são descritas, por diversos pesquisadores, como tendo um efeito protetor em relação a processos de rejeição do enxerto<sup>47-49</sup>. 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 *obes*.

#### 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 grandes quantidades no sangue periférico<sup>50</sup>. Ela age por meio de dois receptores, o AdipoR1 (encontrado preferencialmente no músculo esquelético) e o AdipoR2 (encontrado no fígado). A ligação da adiponectina aos seus receptores leva à ativação das proteínas cinases AMPK, PPAR $\alpha$  e PPAR $\gamma$ , assim como outras moléculas<sup>51</sup>.

No fígado, a adiponectina age aumentando a oxidação de ácidos graxos e reduzindo a síntese hepática de glicose. Camundongos *knock-out* para adiponectina não apresentam nenhum efeito grave sob condições regulares, mas sob dietas enriquecidas em lipídios, os camundongos apresentam grande 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<sup>50,52</sup>.

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. A adiponectina desempenha ações discretas, porém relevantes, no sistema imune. Ela inibe a atividade fagocítica e a produção de IL-6 e TNF- $\alpha$  por macrófagos. Ademais, essa adipocina pode agir diminuindo

do a resposta de células T e a linfopoiese de células B, além de induzir a produção de importantes mediadores anti-inflamatórios como IL-10 e IL-1RA por monócitos, macrófagos e células dendríticas em humanos<sup>53</sup>. Assim, a adiponectina pode desempenhar um importante papel na proteção contra a obesidade e doenças vasculares e, por inibir citocinas induzidas pela leptina (IL-6 e TNF- $\alpha$ ), pode ser um regulador negativo da função inflamatória da leptina, apesar de que maiores evidências sejam necessárias para suportar essa hipótese.

#### 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 ao seu ostensível papel na indução de resistência à insulina. Ela é uma proteína dimérica 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>54</sup>.

Como a resistina é secretada em quantidades consideráveis por células mononucleares, foi sugerido de que essa adipocina está associada a processos inflamatórios. Os níveis de resistina estão correlacionados aos de moléculas de adesão celular, como ICAM1, em indivíduos com apnéia do sono. Ademais, em indivíduos com arteriosclerose, a resistina correlaciona-se com outras moléculas relacionadas à inflamação, como TNF-RII e a lipoproteína fosfolipase A<sub>2</sub><sup>55,56</sup>. Nesse linha, o lipossacárido pode induzir a 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 IL-6 de forma dependente da via de sinalização intracelular do NF $\kappa$ B<sup>57</sup>. 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*), 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- $\alpha$ , IL-6 e glicocorticoides. A visfatina acumula-se durante lesões no pulmão e sepsis e não é exclusivamente produzida pelo tecido adiposo<sup>58</sup>. Os neutrófilos podem produzir visfatina após estímulo com endotoxinas, levando a mecanismos preventivos de apoptoses dependentes de caspase 3 e 8<sup>58</sup>. Indivíduos com colite apresentam elevados níveis circulantes de visfatina. Em monócitos, a visfatina age estimulando a produção de



TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , moléculas coestimulatórias e induzindo quimiotaxia. Ademais, também age aumentando respostas mediadas por monócitos em alorrespostas de linfócitos<sup>59</sup>. 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 apelina, vaspina, hepcidina, omentina e outras moléculas como TNF, IL-6, RBP4, lipocalina 2, IL-18, CCL2, CXCL5.

É a regulação superior desses fatores (assim como outros) que leva ao desenvolvimento de um estado inflamatório crônico e contribui para a disfunção metabólica<sup>60</sup>.

A apelina foi identificada como um peptídeo e um ligante endógeno de um receptor 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 uma 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 a proliferação de células endoteliais<sup>61</sup>.

A vaspina (inibidor de serina protease derivado de tecido adiposo visceral) foi inicialmente descrita em 2005 como sendo um inibidor de serinas proteases produzida pelo tecido adiposo<sup>62</sup>. A administração de vaspina a animais obesos melhora a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina<sup>62</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<sup>63</sup>.

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>64</sup>. A produção de hepcidina não depende exclusivamente do metabolismo de ferro, mas pode também ser estimulada por condições inflamatórias e também de hipóxia<sup>65</sup>. 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. Em camundongos, o estímulo para se produzir hepcidina, em um modelo de inflamação aguda, foi descrito como sendo dependente de IL-6 e da via de sinalização intracelular STAT3<sup>66</sup>. 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 IL-6/STAT3, a hepcidina poderia, também, ser provocada 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 intelectina, uma lectina dependente de Ca<sup>2+</sup>, com alta afinidade por resíduos de galactofuranil, encontrado em patógenos<sup>67</sup>. Uma possível função fisiológica da omentina é o reconhecimento de componentes de patógenos, como bactérias, mostrando um papel em respostas imunes inatas<sup>68</sup>. 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<sup>69</sup>. Os níveis de omentina também aumentam no *diabetes mellitus* tipo 2<sup>70</sup>. 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 pode ser um novo fator envolvido em doenças inflamatórias crônicas e autoimunidade em humanos<sup>67</sup>.

O TNF é uma citocina pró-inflamatória principalmente produzida pelos monócitos e macrófagos com importante participação nas doenças inflamatórias e autoimunes. A expressão de TNF está aumentada no tecido adiposo em modelos experimentais de obesidade e *diabetes mellitus* tipo 2<sup>71,72</sup>.

Assim, a neutralização de TNF induzida por sinalização em animais obesos leva à melhora nos níveis de sensibilidade à insulina, que está associada a aumento da sinalização da insulina no músculo e no tecido adiposo<sup>73,74</sup>.

Níveis de TNF estão aumentados no tecido adiposo e plasma de indivíduos obesos, redução de peso nestes indivíduos é associada com a diminuição na expressão desta molécula<sup>75</sup>. Níveis de TNF no sangue foram também encontrados e correlacionados positivamente com marcadores de resistência à insulina<sup>76</sup>.

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que pode ser relacionada com obesidade e também envolvida na resistência à insulina. Clinicamente, níveis plasmáticos de IL-6 estão correlacionados com adiposidade, de modo que o aumento dos níveis de IL-6 é observado em indivíduos obesos e a perda de peso leva à redução dos seus níveis<sup>77,78</sup>. Além disso, níveis plasmáticos de IL-6 são aumentados em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, bem como o aumento dos níveis de IL-6 são preditivos para o desenvolvimento dessa doença<sup>79</sup>. Estima-se que o tecido adiposo produz uma porção significativa da IL-6 total circulante e é possível que o aumento da secreção de IL-6 em condições de obesidade contribua para a disfunção metabólica<sup>80</sup>.

O RBP4 (*retinol binding protein 4*) é um fator secretado por hepatócitos responsável pelo transporte de retinol (vitamina A) em todo o corpo<sup>81</sup>. Recentemente, foi



descrito que células como adipócitos e macrófagos são capazes de secretá-lo<sup>82,83</sup>. Durante a obesidade e resistência à insulina o RBP4 é produzido principalmente pelo tecido adiposo visceral<sup>84</sup>, e parece ser importante para a regulação da homeostase da glicose em modelos de *diabetes mellitus* tipo 2<sup>82</sup>.

A lipocalina 2 (NGAL) é abundantemente expressa no tecido adiposo<sup>85</sup> e é induzida por estímulos inflamatórios através ativação do NF- $\kappa$ B<sup>86</sup>. A lipocalina 2 é encontrada em níveis elevados no tecido adiposo de camundongos com obesidade induzidos por dieta, bem como em indivíduos obesos<sup>87</sup>. Concentrações séricas de lipocalina-2 são associadas com hiperglicemia, adiposidade e resistência à insulina<sup>85</sup>.

Assim como IL-6 e TNF, a IL-18 é uma citocina pró-inflamatória, e recentemente foi mostrado que é também produzida pelo tecido adiposo<sup>88</sup>. Níveis de IL-18 no soro estão aumentados em indivíduos obesos, e a diminuição está relacionada com a perda de peso<sup>89</sup> e parece ter complexos papéis na inflamação e metabolismo<sup>90</sup>.

A CXCL5, secretada por macrófagos dentro da fração estromal vascular, parece estar ligada à inflamação do tecido adiposo e resistência à insulina<sup>91</sup>. Níveis circulantes de CXCL5 são mais elevados em obesos insulinoresistentes do que em indivíduos sensíveis à insulina, e os níveis de CXCL5 diminuem após um período utilizando dieta de baixa caloria<sup>91</sup>.

A expressão de CCL2 (também conhecido como MCP1) também parece ser aumentada nos tecidos adiposos em condições de privação de glicose<sup>92</sup>. CCL2 é expresso no tecido adiposo branco em humanos e em camundongos. Altos níveis circulantes de CCL2 são suficientes para induzir recrutamento de macrófagos e inflamação no tecido adiposo, além de provocar intolerância à glicose<sup>92</sup>.

Todas essas moléculas parecem exercer um papel importante na regulação do metabolismo, inflamação e no desenvolvimento de doenças.

## FUNÇÃO IMUNE EM INDIVÍDUOS OBESOS

Alguns estudos existem analisando e comparando a resposta imune de indivíduos obesos e praticamente a totalidade de ensaios clínicos analisam 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 mitogênicos e por menor capacidade de os leucócitos polimorfonucleares combaterem infecções bacterianas<sup>93</sup>. Esses fatores podem ser 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<sup>94</sup>. Ademais, a obesidade aparentemente reduz as funções imunes de linfócitos e de células NK em indivíduos idosos. Assim, a obesidade associada ao envelhecimento pode ser um fator de risco adicional, ao menos para as funções imunes<sup>95</sup>.

Em relação à obesidade nos adultos, o sobrepeso é associado a maiores números de leucócitos e linfócitos, com exceção de células NK, 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>96</sup>. Também, em adultos, níveis sanguíneos de glicose, colesterol e triacilglicerídeos podem ser associados com alguns aspectos da imunidade e uma correlação positiva entre índice de massa corporal e números totais de leucócitos foi descrita.

Em humanos, além da obesidade, na qual os adipócitos interagem com os macrófagos levando à secreção de citocinas e resistência à insulina, respostas inflamatórias moderadas também podem estar implicadas com o desenvolvimento de resistência à insulina, com possível participação da melanocortina e TNF- $\alpha$  produzidos pelos macrófagos<sup>97</sup> (Fig. 11.2). Dessa forma, *diabetes mellitus* tipo 2 está associado a aumento em um dos principais mediadores de respostas de fase aguda, a citocina IL-6, que pode ser um importante contribuinte para as características bioquímicas e clínicas encontradas na síndrome metabólica e obesidade no sistema nervoso central<sup>98</sup>.

Em mulheres obesas, uma restrição energética moderada afeta uma variedade de parâmetros tanto na imunidade inata como na adaptativa. Contudo, a perda de peso, mesmo moderada, está associada a um decréscimo significativo de alguns parâmetros das funções de células B, células T, monócitos e granulócitos, quando comparada 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

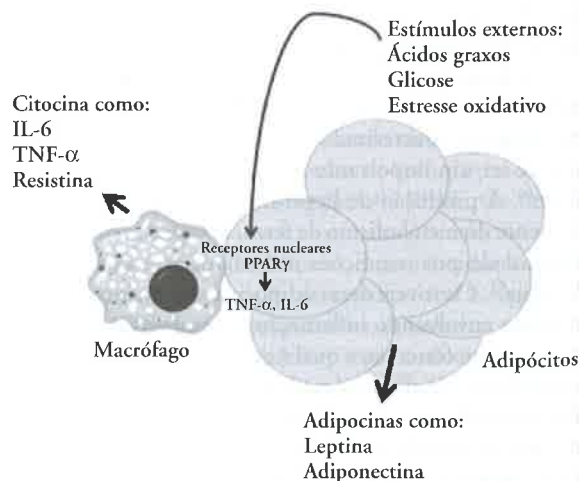


Figura 11.2 – Interação entre macrófagos e adipócitos e as proteínas produzidas.

sistema imune<sup>99</sup>. Baixos números de células NK e imunoglobulinas foram observados em mulheres com sobrepeso seguidas por protocolos de restrição alimentar. Mulheres submetidas à restrição alimentar seguida de um programa supervisionado de atividade aeróbica foram capazes de melhorar o aparente decréscimo em citotoxicidade de células NK<sup>100</sup>. Ademais, a redução de peso por métodos cirúrgicos acarreta numa diminuição de IL-13, uma citocina do padrão Th2, e de TNF- $\alpha$ , o que poderia ser um dos fatores levando função imune alterada<sup>101</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 imunes e sua capacidade em controlar doenças imune mediadas como infecções persistentes e autoimunidades.

Interessantemente, a privação nutricional aguda ocorre com frequência em indivíduos com obesidade mórbida, afetando a imunocompetência desse indivíduo<sup>102</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 diminuem de forma sutil, enquanto 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<sup>103</sup>. Ademais, a incidência e gravidade de doenças infecciosas parecem ser maiores em pacientes obesos comparados a indivíduos magros. Conseqüentemente, 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>104</sup>. Esses exemplos descrevem apenas algumas das alterações que podem ser observadas em obesos e a compreensão de como esses indivíduos montam suas respostas imunológicas auxiliar no desenvolvimento de novos tratamentos e abordagens clínicas a doenças crônicas, como as nefropatias crônicas do enxerto.

## OBSIDADE, ADIPOCINAS E DOENÇAS RENAIIS

Os tipos mais comuns de lesões renais morfológicas observadas em biópsias renais de pacientes obesos são principalmente glomerulosclerose segmentar e focal e

glomerulomegalia<sup>105</sup>. Ainda, a obesidade aumenta o risco de desenvolvimento de doenças renais de diferentes etiologias, como nefrite ou nefrectomia unilateral<sup>106,107</sup>. Mudanças que ocorrem na presença de anormalidades metabólicas e hipertensão leve incluem o aumento da proliferação das células glomerulares, aumento da matriz mesangial, espessura da membrana e aumento da expressão do fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ )<sup>108</sup>. Os mecanismos de lesão renal induzida pela obesidade não são totalmente compreendidos e parecem envolver uma combinação de anormalidades hemodinâmicas e metabólicas. Muitos fatores contribuem para o aumento tanto do ritmo de filtração glomerular quanto do fluxo plasmático renal observados em pacientes obesos. O aumento da prevalência de doença renal em estágio final e da obesidade nas últimas duas décadas sugerem que a obesidade pode ser um grande fator de risco para doença renal por meio de outros mecanismos como diabetes e hipertensão arterial<sup>109</sup>.

Os efeitos renais da obesidade são divididos em duas categorias: morfológicas e funcionais.

**Alterações morfológicas** – expansão da cápsula de Bowman, proliferação celular nos glomérulos, espessamento da membrana basal glomerular e tubular e aumento da matriz mesangial do glomérulo e no tamanho do rim. Estudos da estrutura renal em pacientes obesos têm indicado resultados normais ou glomerulopatias relacionadas à obesidade, que inclui a glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), glomerulomegalia e hiperplasia mesangial<sup>110,111</sup>.

Alterações que se assemelham à nefropatia diabética, como a esclerose mesangial focal ou glomerular e espessamento da membrana basal tubular, são também observadas.

Além disso, a hiperplasia do aparelho justaglomerular tem sido observada em pacientes obesos com comprometimento renal<sup>105</sup>.

**Alterações funcionais** – hiperfiltração glomerular e aumento do fluxo plasmático renal, pressão arterial, renina plasmática e elevação dos níveis de insulina. Mudanças funcionais que ocorrem nos rins dos pacientes obesos incluem aumento do ritmo de filtração glomerular e proteinúria<sup>110-112</sup>. Em contraste com GESF idiopática, os pacientes obesos têm menor incidência de síndrome nefrótica, aumento da albumina sérica, colesterol e menos edema.

A grande maioria das glomerulonefrites são imuno-mediadas. Um modelo complexo de glomerulonefrite, a nefrite nefrotóxica acelerada, é caracterizado por resposta imune montada diante de anticorpos depositados na membrana glomerular. Isso leva à glomerulonefrite proliferativa, 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>113,114</sup>. Os leucócitos, em particular os macrófagos, estão envolvidos na fase efetora dessa nefrite nefrotóxica<sup>115,116</sup>. Assim, como mencionado anteriormente, devi-

do à ação da leptina em leucócitos e macrófagos, essa adipocina parece participar na fisiopatologia de diversas doenças renais, como as glomerulonefrites.

A leptina é necessária para a indução e manutenção de glomerulonefrite imunomediada. Assim, o bloqueio de leptina parece promover uma possível possibilidade terapêutica. Animais deficientes em leptina são protegidos histologicamente de lesões renais e albuminúria durante nefrite nefrotóxica acelerada<sup>117</sup>.

A glomerulosclerose segmentar e focal, que culmina com síndrome nefrítica, pode ser encontrada em pacientes com obesidade mórbida. 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 leptina, o Ob-R. O tratamento de células endoteliais com leptina induzem a síntese de TGF- $\beta$ . 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 do enxerto, como a glomerulonefrite. A leptina estimula a proliferação de células no endotélio glomerular tanto *in vitro* como *in vivo* e sua administração em camundongos causa expansão da matriz mesangial e proteinúria. Uma ligação entre o sistema endócrino, controlando as reservas do tecido adiposo, e o tamanho e conteúdo da matriz glomerular parecem existir e implicam possível papel da leptina como fator causal da glomerulosclerose segmentar<sup>118</sup>.

A obesidade é importante causa de disfunção renal. Uma das características clínicas de indivíduos obesos, sem alterações sistêmicas, mas com aparente doenças renais, é um achado chamado de glomerulopatia relacionada à obesidade. Essa doença é caracterizada progressiva e branda proteinúria. Algumas mudanças estruturais, como glomerulomegalia, glomerulosclerose segmentar e focal e dano à membrana basal glomerular, podem ser observadas em secções renais biopsiadas<sup>105,108,119</sup>.

A obesidade pode aumentar a disfunção renal em pacientes com glomerulonefrite mediada por nefropatia por IgA e, de fato, indivíduos com nefropatia por IgA possuem formas mais graves dessa doença, assim como maior proteinúria<sup>120</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 dano glomerular em indivíduos com diversas nefropatias, tais como a mediada por IgA, a doença da membrana basal e a nefrosclerose benigna. Adicionalmente, hipertensão, um achado comum na obesidade, é um importante fator favorecendo doenças renais em nefropatias relacionadas ao sobrepeso<sup>121</sup>. Assim, a obesidade é um fator agravante das doenças renais crônicas, levando a proteinúria e mudanças estruturais do parênquima renal e promovendo a progressão de doenças renais crônicas.

Doenças renais terminais são conhecidas iniciadoras de complicações cardiovasculares porque a disfunção endotelial e a arteriosclerose são, por mecanismos ainda

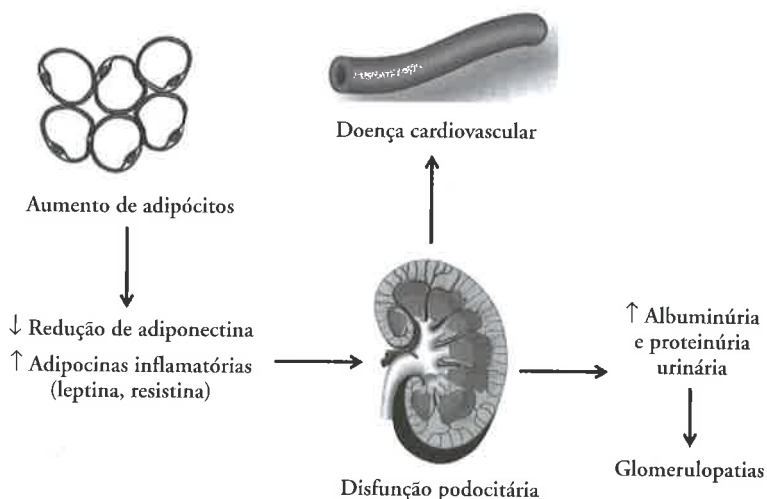


Figura 11.3 – Possível relação entre a obesidade, a resposta renal e a doença cardiovascular. Com o aumento da massa de gordura, os adipócitos viscerais diminuem a produção de adiponectina circulante e aumentam a produção de adipocinas (leptina) elevando a resistência à insulina. Os níveis mais baixos de adiponectina prejudicam a função dos podócitos e pode levar ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, e a disfunção de podócitos levará ao aumento da excreção de albuminúria e proteinúria na urina.



não estabelecidas, comuns nessas circunstâncias. A adiponectina e a leptina são inversamente relacionadas ao grau de filtração glomerular<sup>122,123</sup> (Fig. 11.3).

A adiponectina e a leptina encontram-se aumentadas em pacientes com doenças crônicas<sup>123</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 uma resposta de regulação para atenuar os efeitos arterioscleróticos das alterações bioquímicas que estão associadas a essa condição<sup>124</sup>.

A adiponectina também parece estar aumentada no estágio final da doença renal, antes da diálise, e em pacientes em diálises de manutenção e peritoneal<sup>123,125</sup>. Este aumento parece refletir um *clearance* de adiponectina prejudicado pelo rim ou é um mecanismo compensatório destinado a neutralizar os fatores de risco cardiovasculares aumentados. Além disso, a adiponectina está aumentada em pacientes com síndrome nefrótica na qual proteinúria está fortemente relacionada à circulação de adiponectina<sup>126</sup>. Também, o metabolismo da insulina e inflamação em pacientes com diversos estágios de doença renal parecem estar relacionados com concentrações elevadas de adiponectina no plasma quando a função renal está prejudicada, como na doença renal crônica (DRC) em estágio III e particularmente em doentes com proteinúria elevada.

No entanto, a adiponectina também tem propriedade antiaterogênica endotelial e atenua a resposta inflamatória. CD146, uma molécula de adesão celular, está localizado na junção endotelial e, em pacientes transplantados renais, a disfunção endotelial e a aterosclerose parecem estar relacionadas com adiponectina e outros marcadores de lesão das células endoteliais. Nestes pacientes, marcadores de lesão das células endoteliais estão significativamente aumentados em relação a pacientes saudáveis. A elevação da adiponectina pode ser um mecanismo de defesa contra a lesão endotelial, refletida pelo CD146 elevado<sup>127</sup>. Concentrações baixas de adiponectina no plasma poderiam servir como um biomarcador para detecção precoce da doença renal. No entanto, a relação inversa entre adiponectina e proteinúria encontrada em alguns estudos não tem sido observada de forma consistente em outros<sup>128,129</sup>.

Outra molécula já descrita nas doenças renais é a resistina. O rim é um importante local de *clearance* da resistina, porque níveis elevados de resistina têm sido associados com a diminuição do ritmo de filtração glomerular e inflamação em pacientes com doença renal crônica<sup>130</sup>.

A IL-6 é um forte indicador de mortalidade em pacientes dialisados e, como ela é encontrada também no tecido adiposo<sup>131,132</sup>, isso implica o aumento de massa gorda em pacientes renais crônicos que pode correlacionar-se com a elevação de citocinas inflamatórias e problemas cardiovasculares<sup>133</sup>.

Além dessas moléculas, altos níveis séricos de RBP4 também podem ser associados às nefropatias<sup>134</sup>.

Todas essas doenças renais apresentam algo em comum: na perda da função renal, 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.

## MICROBIOTA INTESTINAL, OBESIDADE E DOENÇAS RENAIAS

A relação entre obesidade e composição da microbiota intestinal foi descrita há pelo menos três décadas, quando a perda de peso por meio de cirurgia foi associada com mudanças na microbiota do intestino<sup>135</sup>.

Em seres humanos e camundongos, o desenvolvimento da obesidade correlaciona-se com mudanças na abundância relativa dos dois filos dominantes de bactérias no intestino, o *Bacteroidetes* e as *Firmicutes*<sup>136-138</sup>. Além disso, estudos têm mostrado que a transferência da microbiota do intestino de obesos (*ob/ob*) para camundongos livres de germe (*germ-free*) selvagem (*WT*) leva a um aumento da gordura nesses camundongos, parecendo ser importante no desenvolvimento da obesidade<sup>139</sup>. Consistente com modelos animais, o aumento em *Firmicutes/Bacteroidetes* também tem sido observado em seres humanos obesos, comparados aos controles magros, e este aumento foi revertido por cirurgia ou induzida por dieta<sup>137,140,141</sup>. O *diabetes mellitus* tipo 2 parece também estar associado a alterações na composição da microbiota do intestino, independente do peso corporal<sup>142</sup>.

Estes estudos em humanos confirmaram os dados obtidos em animais, sugerindo que a composição da microbiota do intestino é associada à obesidade, mas não conseguiu provar causalidade entre a microbiota do intestino e o desenvolvimento da obesidade. Um estudo procurou avaliar prospectivamente microbiota intestinal em crianças posteriormente ao desenvolvimento de obesidade<sup>143</sup>, encontrando que as crianças que ficaram com excesso de peso apresentaram menor proporção de bifidobactérias e níveis mais elevados de *Staphylococcus aureus* que as crianças que permaneceram magras. Estes estudos sugerem que a compreensão dos fatores modulando a composição da flora intestinal pode ter implicações etiológicas, preventivas ou terapêuticas para distúrbios metabólicos em adultos.

A microbiota intestinal é formada pelo ambiente e pela genética do hospedeiro, sendo que o sistema imune inato, em particular, parece desempenhar um papel-chave na sua regulação<sup>144</sup>.

A microbiota intestinal parece também estar envolvida em doenças renais, como no acúmulo de cristais de oxalato nos rins. Algumas espécies de bactérias que compõem a flora intestinal, como *Oxalobacter formigenes*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, parecem agir na degradação de oxalato. Estudos usando espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* mostram redução do oxalato *in vivo*. Estes estudos podem contribuir no desenvolvimento de probióticos para o tratamento do acúmulo de cristais de oxalato nos rins<sup>145</sup>.

Outro estudo com doença renal crônica aborda a utilização de terapias com bactérias para reduzir a into-



xicação urêmica pelas bactérias por elas serem capazes de catabolizar solutos urêmicos no intestino. Um modelo experimental de nefrectomia 5/6 foi utilizado em ratos tratados com bactérias e demonstrou diminuição dos níveis de ureia e prolongou significativamente a sobrevivência dos animais<sup>146</sup>. Além disso, a microbiota subgingival predominante associada com periodontite e alta prevalência de bactérias não identificadas, indica possibilidade de alteração microbiana subgingival em pacientes com transplante renal<sup>147</sup>.

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

Diversos protocolos para indução de tolerância ao aloenxerto têm sido bem-sucedidos em modelos experimentais animais. Não obstante, os avanços do conhecimento celular e molecular sobre a imunobiologia da resposta 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 intravenosa e oral de aloantígeno, assim como o uso de diversos anticorpos monoclonais como anti-CD4, anti-CD8, antímoléculas coestimuladoras<sup>148</sup>.

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 ter um efeito protetor em relação a respostas citotóxicas ao enxerto, participando do processo de homeostase do órgão transplantado<sup>47-49</sup>. As células Th1, por outro lado, possuem um efeito deletério em relação à sobrevivência 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 de 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 comparados a 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 ela aguda ou crônica.

Aparentemente, a obesidade por si só não está associada com pior evolução do enxerto, mas, contudo, sim a fatores que levam à perda tardia do enxerto e sobrevivência do paciente. Estar com sobrepeso é relacionado com perda do enxerto, principalmente devido à nefro-

patia crônica secundária a problemas relacionados ao metabolismo<sup>149</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>150</sup>.

A função do enxerto em recipientes com peso normal é aparentemente melhor do que a de indivíduos obesos, saudáveis vivem mais do que os transplantados obesos. A sobrevivência do enxerto é significativamente inferior entre indivíduos obesos e com obesidade mórbida. Dessa forma, maior índice de massa corporal é associado com menor sobrevivência do enxerto e do paciente<sup>151</sup>. Ao se analisar as taxas de sobrevivência 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 ao desfecho do paciente com doença crônica do enxerto. Parece que aumento de respostas inflamatórias e níveis elevados de adiponectina seguidos do transplante podem ser um mecanismo importante levando melhor saúde endotelial, como previamente mencionado. 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>152</sup>. Assim, os níveis séricos de adipocinas, como visfatina, adiponectina e leptina, dentre outros, podem influenciar uma série de respostas e alterações imunes, podendo desempenhar um importante papel na resposta alodênica ao transplante. Em adição, ao menos em relação ao desfecho do órgão transplantado, a adiponectina parece ter um efeito deletério, apesar de poder melhorar a função endotelial.

No contexto do transplante de coração, a adiponectina parece participar impedindo a ocorrência da síndrome metabólica uma vez que a perda de 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 estavam usualmente no intervalo, entre índices normais e 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>153</sup>. Dentre pacientes sem doença renal crônica, a resistina tem sido relatada como sendo um marcador inflamatório de doença arterial coronariana e doenças cardiovasculares na síndrome metabólica. Ademais, a resistina regula positivamente moléculas de adesão. Como a inflamação e o dano a células endoteliais são invariavelmente associados a trombose, arteriosclerose e suas consequências clínicas, a resistina pode desempenhar um papel ligando inflamação à doença crônica. Ademais, triglicérides, creatinina, IL-6, TNF- $\alpha$ , fator de von Willebrand fragmentos da protrombina 1+2

e resistina são elevados entre os indivíduos transplantados renais. Nos recipientes transplantados renais com doença arterial coronariana 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: IL-6, trombosmodulina, contagem de hemácias, de leucócitos e de plaquetas, níveis de creatinina, ureia e de molécula de adesão de célula vascular (VCAM). Ademais, a resistina é apenas independentemente relacionada a creatinina e 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 recipientes transplantados renais<sup>154</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 coronariana. Uma importante questão é se existe correlação entre níveis sanguíneos de leptina e o 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 níveis dessas adipocinas poderiam resultar em modificações patofisiológicas sistêmicas. Assim, é difícil chegar a uma conclusão a respeito de se as adipocinas agiriam secundária ou primariamente às modificações metabólicas, modulando diretamente a resposta do sistema imune e a função do enxerto. Assim, é possível entender-se o porquê a quase totalidade dos indivíduos transplantados apresentam 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 se correlacionam com os níveis de insulina. Um aumento da leptina sérica seis meses após o transplante é provavelmente resultado do aumento do tecido adiposo, resistência à insulina e uso de esteroides em indivíduos transplantados renais<sup>155</sup>. Esse aspecto reforça o que foi descrito anteriormente, em que o efeito da leptina pode ser secundário às modificações metabólicas observadas em indivíduos transplantados.

Como mencionado, a perda de peso parece ter um efeito benéfico na sobrevida do enxerto nos indivíduos transplantados. Ademais, uma variedade de imunossuppressores existem para se prevenir a ocorrência de rejeição aguda e crônica. Um desses agentes é a rapamicina, uma droga imunossupressora usada largamente para prevenção de rejeição ao órgão transplantado. Essa droga parece

desempenhar um importante papel por apresentar efeitos antiobesidade, observada 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>156</sup>.

## CONCLUSÃO

Adipocinas e obesidade desempenham uma variedade de funções fisiológicas e imunes. A interligação entre 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 compressão 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

1. Nammi S, Koka S, Chinnala KM, Boini KM. Obesity: an overview on its current perspectives and treatment options. *Nutr J* 2004; 3: 3.
2. Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity Res* 2003; 11: 525-531.
3. Li L, Renier G. Adipocyte-derived lipoprotein lipase induces macrophage activation and monocyte adhesion: role of fatty acids. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 2595-2604.
4. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117: 175-184.
5. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 630-635.
6. 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.
7. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 460S-463S.
8. Chandra RK. Graying of the immune system. Can nutrient supplements improve immunity in the elderly? *JAMA* 1997; 277: 1398-1399.
9. Keith ME, Jeejeebhoy KN. Immunonutrition. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997; 11: 709-738.
10. Nishihira J. Novel pathophysiological aspects of macrophage migration inhibitory factor (review). *Int J Mol Med* 1998; 2: 17-28.
11. Nishihira J. [The novel pathophysiological function of macrophage migration inhibitory factor]. *Seikagaku* 1997; 69: 1026-1029.
12. Moussa M, Le Boucher J, Garcia J et al. In vivo effects of olive oil-based lipid emulsion on lymphocyte activation in rats. *Clin Nutr* 2000; 19: 49-54.
13. Moussa M, Tkaczuk J, Ragab J et al. Relationship between the fatty acid composition of rat lymphocytes and immune functions. *Br J Nutr* 2000; 83: 327-333.
14. MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Adipokines and the immune system: an adipocentric view. *Adv Exp Med Biol* 2008; 632: 1-21.

15. Zhang Y, Proenca R, Maffei M *et al*. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
16. Flier JS. The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway? *Cell* 1995; 80: 15-18.
17. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
18. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973; 9: 294-298.
19. Coleman DL, Hummel KP. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am J Physiol* 1969; 217: 1298-1304.
20. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X *et al*. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-1271.
21. Chua SC Jr., White DW, Wu-Peng XS *et al*. Phenotype of fatty due to Gln269Pro mutation in the leptin receptor (Lepr). *Diabetes* 1996; 45: 1141-1143.
22. Chua SC Jr., Koutras IK, Han L *et al*. Fine structure of the murine leptin receptor gene: splice site suppression is required to form two alternatively spliced transcripts. *Genomics* 1997; 45: 264-270.
23. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6093-6096.
24. Baumann H, Morella KK, White DW *et al*. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8374-8378.
25. 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.
26. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 716-724.
27. Guzik TJ, Marvar PJ, Czesnikiewicz-Guzik M, Korbut R. Perivascular adipose tissue as a messenger of the brain-vessel axis: role in vascular inflammation and dysfunction. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 591-610.
28. Howard JK, Lord GM, Matarese G *et al*. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J Clin Invest* 1999; 104: 1051-1059.
29. Dovo A, Caramello V, Masera RG *et al*. Natural killer cell activity and sensitivity to positive and negative modulation in uncomplicated obese subjects: relationships to leptin and diet composition. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 894-901.
30. Busso N, So A, Chobaz-Peclat V *et al*. Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. *J Immunol* 2002; 168: 875-882.
31. Fujita Y, Murakami M, Ogawa Y *et al*. Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 21-26.
32. Macia L, Delacre M, Abboud G *et al*. Impairment of dendritic cell functionality and steady-state number in obese mice. *J Immunol* 2006; 177: 5997-6006.
33. Landman RE, Puder JJ, Xiao E *et al*. Endotoxin stimulates leptin in the human and nonhuman primate. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1285-1291.
34. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM *et al*. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997; 185: 171-175.
35. Mancuso P, Gottschalk A, Phare SM *et al*. Leptin-deficient mice exhibit impaired host defense in Gram-negative pneumonia. *J Immunol* 2002; 168: 4018-4024.
36. Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA *et al*. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol* 2001; 167: 4593-4599.
37. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Tridon A *et al*. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? *J Leukoc Biol* 2001; 69: 414-418.
38. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Vasson MP. Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radic Res* 2003; 37: 809-814.
39. Zarkesh-Esfahani H, Pockley AG, Wu Z *et al*. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF-alpha. *J Immunol* 2004; 172: 1809-1814.
40. Zhao Y, Sun R, You L *et al*. Expression of leptin receptors and response to leptin stimulation of human natural killer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 247-252.
41. Tian Z, Sun R, Wei H, Gao B. Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 298: 297-302.
42. Siegmund B, Lear-Kaul KC, Faggioni R, Fantuzzi G. Leptin deficiency, not obesity, protects mice from Con A-induced hepatitis. *Eur J Immunol* 2002; 32: 552-560.
43. Lord GM, Matarese G, Howard JK *et al*. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901.
44. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Lechler RI. The bioenergetics of the immune system. *Science* 2001; 292: 855-856.
45. Faggioni R, Jones-Carson J, Reed DA *et al*. Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor alpha and IL-18. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2367-2372.
46. 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.
47. Lee WC, Jeng LB, Chiang YJ, Wang HC, Huang CC. Dendritic cell progenitors prolong allograft survival through T-helper 2 deviation of the Th1/Th2 paradigm. *Transplant Proc* 2000; 32: 2076-2077.
48. Davidson C, Verma ND, Robinson CM *et al*. IL-13 prolongs allograft survival: association with inhibition of macrophage cytokine activation. *Transpl Immunol* 2007; 17: 178-186.
49. Waaga AM, Gasser M, Kist-van Holthe JE *et al*. Regulatory functions of self-restricted MHC class II allopeptide-specific Th2 clones in vivo. *J Clin Invest* 2001; 107: 909-916.
50. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 282-9.
51. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Lett* 2008; 582: 74-80.
52. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26: 439-451.
53. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-783.
54. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S *et al*. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
55. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML *et al*. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111: 932-939.
56. Harsch IA, Koebnick C, Wallaschofski H *et al*. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome--the link to subclinical inflammation? *Med Sci Monit* 2004; 10: CR510-CR515.
57. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L *et al*. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005; 174: 5789-5795.
58. 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.
59. Moschen AR, Kaser A, Enrich B *et al*. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748-1758.
60. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Rev Immunol* 2011; 11: 85-97.
61. Masri B, van den Berghe L, Sorli C *et al*. [Apelin signalling and vascular pathophysiology]. *J Soc Biol Physiol* 2009; 203: 171-179.
62. 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 USA* 2005; 102: 10610-10615.



63. Caminos JE, Bravo SB, Garces MF *et al.* Vaspin and amylin are expressed in human and rat placenta and regulated by nutritional status. *Histol Histopathol* 2009; 24: 979-990.
64. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 7806-7810.
65. Fleming RE. Hepcidin activation during inflammation: make it STAT. *Gastroenterology* 2007; 132: 447-449.
66. Pietrangelo A, Dierssen U, Valli L *et al.* STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo. *Gastroenterology* 2007; 132: 294-300.
67. 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.
68. Gerwick L, Corley-Smith G, Bayne CJ. Gene transcript changes in individual rainbow trout livers following an inflammatory stimulus. *Fish Shellfish Immunol* 2007; 22: 157-171.
69. Kuperman DA, Lewis CC, Woodruff PG *et al.* Dissecting asthma using focused transgenic modeling and functional genomics. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 305-311.
70. Tan BK, Pua S, Syed F *et al.* Decreased plasma omentin-1 levels in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2008; 25: 1254-1255.
71. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 1793-1801.
72. Watson GS, Craft S. Insulin resistance, inflammation, and cognition in Alzheimer's Disease: lessons for multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 245: 21-33.
73. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- $\alpha$  function. *Nature* 1997; 389: 610-614.
74. Cao YL, Hu CZ, Meng X, Wang DF, Zhang J. Expression of TNF- $\alpha$  protein in omental and subcutaneous adipose tissue in obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 214-219.
75. Ishikawa K, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Yagui K, Saito Y. Subcutaneous fat modulates insulin sensitivity in mice by regulating TNF- $\alpha$  expression in visceral fat. *Horm Metab Res* 2006; 38: 631-638.
76. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS *et al.* Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- $\alpha$  with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3165-3172.
77. Bastard JP, Jardel C, Delattre J *et al.* Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 1999; 99: 2221-2222.
78. Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A *et al.* Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res* 2000; 8: 673-675.
79. Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T. Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? *Diabetes* 2005; 54(Suppl 2): S114-S121.
80. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol* 2001; 280: E745-E751.
81. Bajzova M, Kovacikova M, Vitkova M *et al.* Retinol-binding protein 4 expression in visceral and subcutaneous fat in human obesity. *Physiol Res* 2008; 57: 927-934.
82. Yang Q, Graham TE, Mody N *et al.* Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 356-362.
83. Broch M, Ramirez R, Auguet MT *et al.* Macrophages are novel sites of expression and regulation of retinol binding protein-4 (RBP4). *Physiol Res* 2010; 59: 299-303.
84. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11 Suppl 1): S64-S73.
85. Yan QW, Yang Q, Mody N *et al.* The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 2533-2540.
86. Borkham-Kamphorst E, Drews F, Weiskirchen R. Induction of lipocalin-2 expression in acute and chronic experimental liver injury moderated by pro-inflammatory cytokines interleukin-1 $\beta$  through nuclear factor- $\kappa$ B activation. *Liver Int* 31: 656-665.
87. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW *et al.* Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem* 2007; 53: 34-41.
88. Netea MG, Joosten LA, Lewis E *et al.* Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance. *Nature Med* 2006; 12: 650-656.
89. Bruun JM, Stallknecht B, Helge JW, Richelsen B. Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and weight loss. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 465-471.
90. Tan HW, Liu X, Bi XP *et al.* IL-18 overexpression promotes vascular inflammation and remodeling in a rat model of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 208: 350-357.
91. Chavey C, Fajas L. CXCL5 drives obesity to diabetes, and further. *Aging* 2009; 1: 674-677.
92. Inouye KE, Shi H, Howard JK *et al.* Absence of CC chemokine ligand 2 does not limit obesity-associated infiltration of macrophages into adipose tissue. *Diabetes* 2007; 56: 2242-2250.
93. Chandra RK, Kuttay KM. Immunocompetence in obesity. *Acta Paediatr Scand* 1980; 69: 25-30.
94. Palmblad J, Hallberg D, Engstedt L. Polymorphonuclear (PMN) function after small intestinal shunt operation for morbid obesity. *Br J Haematol* 1980; 44: 101-108.
95. Fernandes G. Progress in nutritional immunology. *Immunol Res* 2008; 40: 244-261.
96. Nieman DC, Henson DA, Nehlsen-Cannarella SL *et al.* Influence of obesity on immune function. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 294-299.
97. Mountjoy KG, Wong J. Obesity, diabetes and functions for proopiomelanocortin-derived peptides. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 128: 171-177.
98. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41: 1241-1248.
99. 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: 553-560.
100. 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.
101. 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.
102. Wing EJ, Stanko RT, Winkelstein A, Adibi SA. Fasting-enhanced immune effector mechanisms in obese subjects. *Am J Med* 1983; 75: 91-6.
103. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Bradshaw SE *et al.* Impaired immunogenicity of hepatitis B vaccine in obese persons. *N Engl J Med* 1986; 314: 1393.
104. 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.
105. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM *et al.* Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509.
106. Morales E, Valero MA, Leon M *et al.* Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 319-327.
107. Praga M, Hernandez E, Herrero JC *et al.* Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Intern* 2000; 58: 2111-2118.
108. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Hall JE *et al.* Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1211-1217.
109. Hall JE, Jones DW, Kuo JJ, da Silva A, Tallam LS, Liu J. Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. *Curr Hyperten Rep* 2003; 5: 386-392.
110. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41(3 Pt 2): 625-633.
111. Hall JE, Kuo JJ, da Silva AA, de Paula RB, Liu J, Tallam L. Obesity-associated hypertension and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 195-200.



112. Wei P, Lane PH, Lane JT *et al*. Glomerular structural and functional changes in a high-fat diet mouse model of early-stage type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1541-1549.
113. 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.
114. 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.
115. Nikolic-Paterson DJ. A role for macrophages in mediating tubular cell apoptosis? *Kidney Int* 2003; 63: 1582-1583.
116. Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC. The role of macrophages in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 5): 3-7.
117. Tarzi RM, Cook HT, Jackson I *et al*. Leptin-deficient mice are protected from accelerated nephrotoxic nephritis. *Am J Pathol* 2004; 164: 385-390.
118. 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.
119. Praga M, Morales E. Obesity, proteinuria and progression of renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 481-486.
120. Ross WR, McGill JB. Epidemiology of obesity and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 325-335.
121. Kato S, Nazneen A, Nakashima Y *et al*. Pathological influence of obesity on renal structural changes in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 332-340.
122. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ *et al*. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 2001; 104: 3052-3056.
123. 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.
124. Hayakawa K, Ohashi H, Yokoyama H *et al*. Adiponectin is increased and correlated with the degree of proteinuria, but plasma leptin is not changed in patients with chronic glomerulonephritis. *Nephrology* 2009; 14: 327-331.
125. Huang JW, Yen CJ, Chiang HW, Hung KY, Tsai TJ, Wu KD. Adiponectin in peritoneal dialysis patients: a comparison with hemodialysis patients and subjects with normal renal function. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1047-1055.
126. Zoccali C, Mallamaci F, Panuccio V *et al*. Adiponectin is markedly increased in patients with nephrotic syndrome and is related to metabolic risk factors. *Kidney Int* 2003; 84: S98-S102.
127. Malyszko J, Malyszko JS, Brzosko S *et al*. Markers of endothelial cell activation/injury: CD146 and thrombomodulin are related to adiponectin in kidney allograft recipients. *Am J Nephrol* 2005; 25: 203-210.
128. Yano Y, Hoshida S, Ishikawa J *et al*. Differential impacts of adiponectin on low-grade albuminuria between obese and nonobese persons without diabetes. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 775-782.
129. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G *et al*. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 1645-1656.
130. Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR *et al*. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int* 2006; 69: 596-604.
131. Pecoits-Filho R, Barany 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.
132. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 550-562.
133. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res* 2001; 9: 414-417.
134. Henze A, Frey SK, Raila J *et al*. Evidence that kidney function but not type 2 diabetes determines retinol-binding protein 4 serum levels. *Diabetes* 2008; 57: 3323-3326.
135. Bjorneklekt A, Viddal KO, Midtvedt T, Nygaard K. Intestinal and gastric bypass. Changes in intestinal microecology after surgical treatment of morbid obesity in man. *Scand J Gastroenterology* 1981; 16: 681-687.
136. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-1023.
137. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070-11075.
138. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ *et al*. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009; 1: 6ra14.
139. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA *et al*. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031.
140. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A *et al*. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 2365-2370.
141. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G *et al*. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Inter J Obesity (Lond)* 2008; 32: 1720-1724.
142. Wu X, Ma C, Han L *et al*. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol* 2010; 61: 69-78.
143. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 534-538.
144. Slack E, Hapfelmeier S, Stecher B *et al*. Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism. *Science* 2009; 325: 617-620.
145. Abratt VR, Reid SJ. Oxalate-degrading bacteria of the human gut as probiotics in the management of kidney stone disease. *Adv Appl Microbiol* 2010; 72: 63-87.
146. Ranganathan N, Patel BG, Ranganathan P *et al*. In vitro and in vivo assessment of intractable bacteriotherapy in chronic kidney disease. *Asato J* 2006; 52: 70-79.
147. Leung WK, Yau JY, Jin LJ *et al*. Subgingival microbiota of renal transplant recipients. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18: 37-44.
148. Rossini AA, Greiner DL, Mordes JP. Induction of immunologic tolerance for transplantation. *Physiol Rev* 1999; 79: 99-141.
149. Chang SH, Coates PT, McDonald SP. Effects of body mass index at transplant on outcomes of kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 981-987.
150. 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.
151. Ghahramani N, Reeves WB, Hollenbeck C. Association between increased body mass index, calcineurin inhibitor use, and renal graft survival. *Exp Clin Transplant* 2008; 6: 199-202.
152. 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.
153. Ambrosi P, Oddo C, Nicolay A *et al*. Plasma adiponectin in heart transplant recipients. *Clin Transplant* 2009; 23: 83-88.
154. 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.
155. Kayacan SM, Yildiz A, Kazancioglu R, Sahin S, Sever MS, Atk E. The changes in serum leptin, body fat mass and insulin resistance after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 63-68.
156. 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.

## DIABETES AUTOIMUNE TIPO 1 E CÉLULAS-TRONCO

Ênio José Bassi  
Danilo Candido de Almeida  
Marina Burgos da Silva



### DIABETES AUTOIMUNE TIPO 1

O *diabetes mellitus* tipo 1 (DMT1) é uma doença autoimune caracterizada pela destruição das células  $\beta$  produtoras de insulina nas ilhotas pancreáticas resultando em hiperglicemia<sup>1,2</sup>. Esta doença é um importante problema de saúde pública mundial, sendo um dos distúrbios crônico-metabólicos mais frequentes na infância e adolescência. Atualmente, aproximadamente 15,7 milhões de pessoas são acometidas por esta doença, estimando-se um aumento anual de 3,2% no número de casos, principalmente entre crianças e adolescentes<sup>3</sup>. No Brasil, segundo estimativas da Sociedade Brasileira de Diabetes, o número de casos de diabetes (tipos 1 e 2) em 2005 foi estimado em aproximadamente 8 milhões, representando uma prevalência anual de 8 casos a cada 100 mil indivíduos (5-10% dos casos de diabetes)<sup>4</sup>.

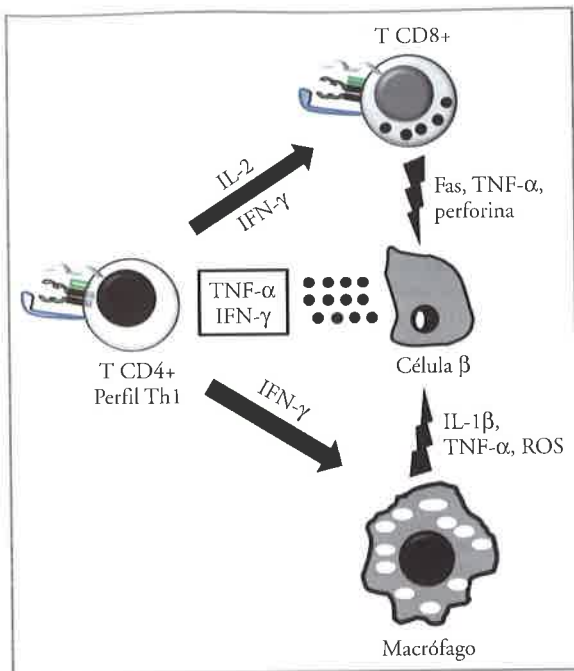
Embora os eventos que controlam o início e a progressão da doença ainda não foram completamente elucidados, a combinação de predisposição genética (poligênica), fatores ambientais (por exemplo, infecções virais) e imunológicos podem estar envolvidos em sua patogenia. É importante ressaltar que a maioria dos estudos genéticos, fisiopatológicos e imunológicos foram realizados em modelos animais para esta doença, destacando-se o rato BB (*biobreding*) e o camundongo NOD (*non-obese diabetic*).

O DMT1 é caracterizado por um processo autoimune mediado por células T CD4+ efectoras de perfil Th1 (do inglês, *T helper*)<sup>5</sup>. Durante o desenvolvimento da doença ocorre a infiltração de linfócitos T CD4+, T

CD8+, linfócitos B e macrófagos, o que resulta em processo inflamatório denominado "insulite", culminando com a morte das células  $\beta$ <sup>5,6</sup>, conforme mostrado na figura 12.1. Recentemente, um estudo que analisou o pâncreas de pacientes com o desenvolvimento recente de DMT1 mostrou a presença de células CD8+ e CD68+ presentes no infiltrado mononuclear<sup>7</sup>. A morte celular decorrente da "insulite" é causada principalmente pelo contato direto das células  $\beta$  com macrófagos e linfócitos T ativados (apoptose mediada pela interação Fas/Fas ligante) e/ou exposição a mediadores solúveis secretados por essas células<sup>8-10</sup>, como citocinas [interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )], óxido nítrico (NO) e espécies reativas de oxigênio (ROS) (Fig. 12.1)<sup>9,11</sup>.

Além da imunidade celular, os pacientes com DMT1 podem produzir autoanticorpos considerados específicos ou relacionados à doença, destacando-se os anticorpos anti-insulina, antitirosina fosfatase (anti-IA2) e antides-carboxilase ácida glutâmica (anti-GAD65), sendo que eles podem ser utilizados para predição do desenvolvimento da doença<sup>12,13</sup>.

O processo autoimune no DMT1 é também constituído de componentes reguladores, destacando-se as células T reguladoras (Tregs) CD4+, CD25+ e Foxp3+ importantes para a supressão da resposta imune, mantendo assim a homeostase e a tolerância aos antígenos próprios<sup>14</sup>. A redução da frequência das Tregs pela ruptura da interação das moléculas B7/CD28 acentuou o desenvolvimento do diabetes autoimune<sup>15</sup>, enquanto a expansão dessas células nos linfonodos pancreáticos (LPs) em camundon-



**Figura 12.1 – Resposta autoimune no DMT1.** A resposta imune desenvolvida no DMT1 é caracterizada por um processo autoimune voltado às células β do pâncreas mediado por células T CD4+ efectoras de perfil Th1. A morte das células β é causada principalmente pelo contato direto das células β com macrófagos e linfócitos T ativados (apoptose mediada pela interação Fas/Fas ligante) e/ou exposição a mediadores solúveis secretados por essas células, como IL-1β, IFN-γ, TNF-α, NO e ROS.

gos NOD foi correlacionada com a proteção ao desenvolvimento da doença<sup>16</sup>. De forma interessante, diversas terapias de sucesso utilizando este modelo experimental mostraram uma correlação entre a melhora do DMT1 e o aumento na frequência de Tregs<sup>17-19</sup>.

Atualmente, as estratégias de tratamento padronizadas para o controle do DMT1 são baseadas na administração de insulina e monitoramento da glicose sanguínea. Além disso, estratégias utilizando o transplante de pâncreas ou ilhotas pancreáticas têm sido realizadas e representam uma alternativa terapêutica promissora para prevenção das complicações crônicas renais e neurológicas<sup>20,21</sup>. No entanto, os custos elevados, a necessidade de terapia imunossupressora e seus eventuais efeitos adversos, assim como a quantidade limitada de doadores

disponíveis, têm dificultado essa terapêutica. Dessa forma, a busca por novas terapias seguras e efetivas para a prevenção e/ou reversão do DMT1 tornou-se um desafio a ser alcançado. Entre as várias possibilidades destaca-se a terapia celular envolvendo as células-tronco.

### CÉLULAS-TRONCO

O termo células-tronco foi definido no início do século XX para caracterizar uma população de células autorrenováveis e indiferenciadas, capazes de se diferenciar em células especializadas/diferenciadas. Os primeiros estudos com células-tronco ocorreram na área de hematopoiese, onde foi observado o potencial de autorrenovação de células da medula óssea<sup>22,23</sup>. Desde então, diversos estudos foram realizados e vários tipos de células-tronco com potenciais e características diferentes foram descobertos.

Atualmente, as células-tronco são classificadas baseando-se em dois critérios:

1. *De acordo com sua plasticidade ou capacidade de diferenciação* – as células são classificadas em totipotentes, pluripotentes, multipotentes e unipotentes/progenitoras, conforme mostrado no quadro 12.1.
2. *De acordo com sua origem* – as células são classificadas em células-tronco embrionárias, adultas ou pluripotente induzidas.

As células-tronco embrionárias possuem um grande potencial de diferenciação, autorrenovação e teratogênese. As células-tronco adultas ou somáticas podem ser obtidas após o período neonatal e possuem menor potencial de diferenciação, constituindo um grupo amplo de células que são caracterizadas conforme o local onde são encontradas ou originadas, como, por exemplo, as células-tronco neurais, mesenquimais, hematopoiéticas e adiposas. Por sua vez, células-tronco pluripotentes induzidas constituem um grupo de células-tronco provenientes da reprogramação genética de células já diferenciadas, adquirindo então a propriedade de pluripotência.

Nas últimas décadas, a perspectiva de aplicação de células-tronco em medicina regenerativa para o tratamento de várias doenças surge como uma estratégia terapêutica promissora. Neste capítulo, abordaremos o potencial terapêutico de diferentes tipos de células-tronco no tratamento do DMT1, explorando seus métodos de isolamento e caracterização, vantagens e desvantagens, mecanismos de ação e os principais avanços alcançados nos últimos anos.

**Quadro 12.1 – Classificação das células-tronco de acordo com sua plasticidade.**

Termo	Plasticidade	Exemplo
Totipotentes	Podem originar um organismo completo	Zigoto
Pluripotentes	Podem originar células da ectoderma, endoderma e mesoderma	Células-tronco embrionárias e iPSCS
Multipotentes	Podem gerar células de um único folheto germinativo/embrionário	Células-tronco mesenquimais
Unipotentes ou progenitoras	Podem originar um único tipo celular mantendo sua capacidade de autorreplicação	Células-tronco adultas residentes em órgãos



## CÉLULAS-TRONCO EMBRIONÁRIAS (ESCs)

As células-tronco embrionárias (ESCs, do inglês, *embryonic stem cells*) foram isoladas primeiramente a partir da massa interna de blastocistos de camundongos em 1981<sup>24,25</sup> e posteriormente, em 1998, a partir de blastocistos humanos, por Thomson *et al.*<sup>26</sup>. Devido às dificuldades de obtenção de ilhotas pancreáticas viáveis para o transplante em pacientes com DMT1, a possibilidade de originar células  $\beta$  diferenciadas a partir de ESCs surge como uma nova estratégia terapêutica promissora. Assim, a principal proposta de aplicação dessas células no tratamento do DMT1 advém do seu potencial de autorrenovação e capacidade de se diferenciar em células  $\beta$  funcionais<sup>27</sup>.

Durante o processo de diferenciação de ESCs em células  $\beta$  do pâncreas, busca-se mimetizar *in vitro* o processo fisiológico de desenvolvimento e diferenciação embrionária que ocorre fisiologicamente, conforme mostrado na figura 12.2A. Geralmente, este processo

envolve a diferenciação de ESCs em endoderma, com adição de Wnt3a e ativina A, seguido do estabelecimento do endoderma do intestino primitivo, via retirada de ativina A e inclusão de FGF-10 (do inglês, *fibroblast growth factor 10*) e KAAD-ciclopamina ou KGF (do inglês, *keratinocyte growth factor*). Realiza-se então a diferenciação em intestino anterior, com o acréscimo de ácido retinoico e o posterior estabelecimento do endoderma pancreático e maturação de células  $\beta$ , via diferenciação espontânea, obtendo-se assim células produtoras de insulina, conforme mostrado na figura 12.2A<sup>28,29</sup>. No entanto, a obtenção de células  $\beta$  totalmente diferenciadas e responsivas à glicose consiste ainda em um processo difícil de ser estabelecido<sup>30</sup>.

Além de sua plasticidade, as ESCs possuem notável potencial imunomodulador, suprimindo a ativação da resposta imune, por exemplo, em modelos de transplante experimental<sup>31,32</sup>. Contudo, o possível potencial preventivo das ESCs em influenciarem concretamente o estabelecimento do DMT1 permanece ainda inexplorado.

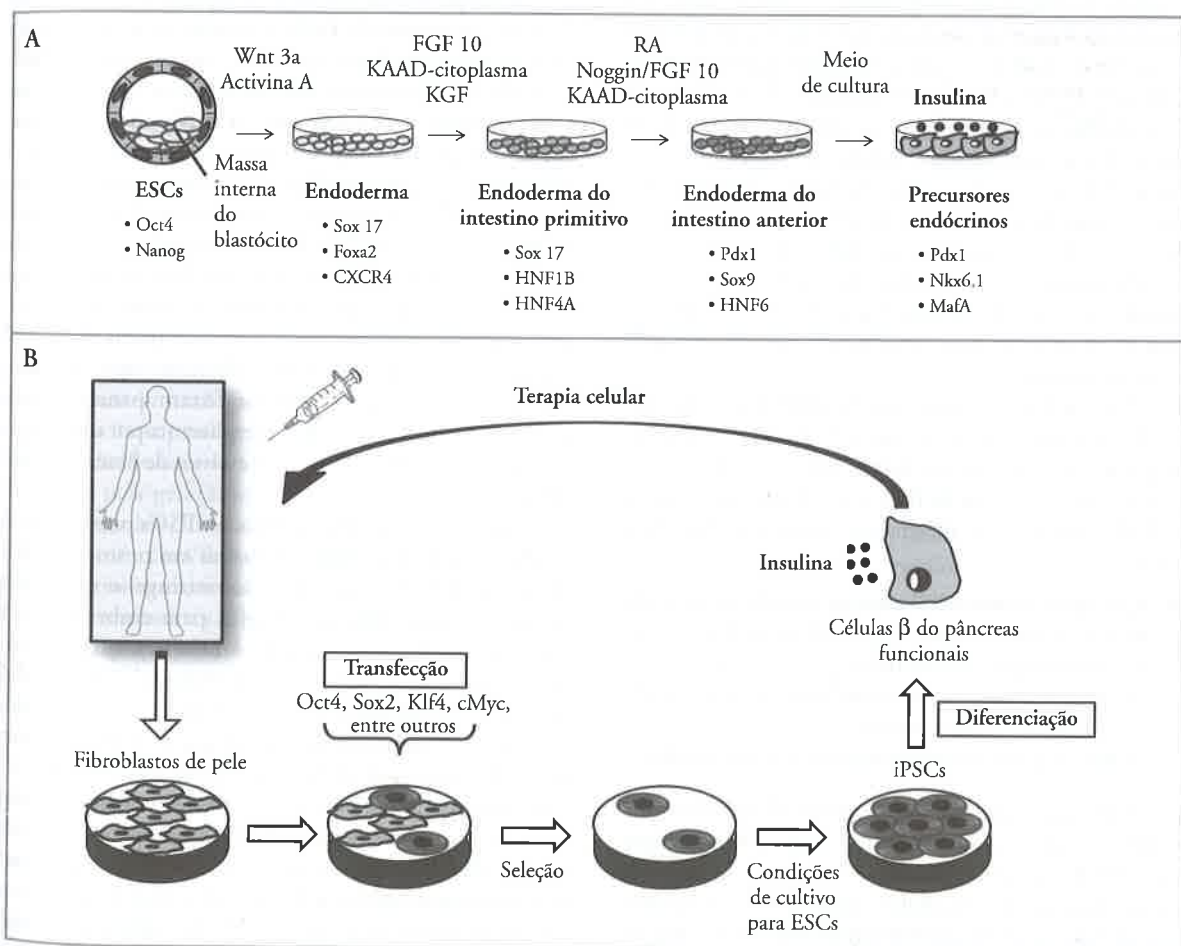


Figura 12.2 – A) Diferenciação de ESCs em células produtoras de insulina. Esquema representativo das 4 etapas principais da diferenciação *in vitro* de ESCs em células produtoras de insulina. Em cada etapa da diferenciação, são mostrados os respectivos indutores e moléculas expressas durante o processo. B) Perspectivas da aplicação terapêutica de iPSCs no tratamento do DMT1. Células somáticas diferenciadas poderiam ser obtidas do paciente com DMT1 a partir de biópsia de pele e transformadas *in vitro* com fatores de indução de pluripotência para indução de reprogramação celular, gerando, assim, iPSCs. As células seriam então cultivadas em condições apropriadas para ESCs, e posteriormente diferenciadas em células  $\beta$  do pâncreas produtoras de insulina, utilizadas no tratamento do DMT1.

Embora ainda não existam testes clínicos utilizando ESCs para o tratamento do DMT1, a utilização dessas células no tratamento de roedores diabéticos mostrou resultados bastante promissores na redução da hiperglicemia<sup>33,34</sup>. No entanto, vários obstáculos que impedem o uso dessas células na terapêutica precisam ser superados. Uma característica importante das ESCs reside no seu potencial teratogênico<sup>35</sup>, havendo assim a possibilidade do surgimento de teratomas após o tratamento com essas células<sup>36</sup>. Dessa forma, sugere-se que protocolos ainda mais rigorosos, seguros e eficazes de diferenciação de células embrionárias em células  $\beta$  sejam estabelecidos, para que, no futuro, essas células possam ser utilizadas como terapia celular promissora para o DMT1.

### CÉLULAS-TRONCO PLURIPOTENTES INDUZIDAS (iPSCs)

As células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs, do inglês *induced pluripotent stem cells*) são consideradas um produto da manipulação genética e celular, onde, por meio da utilização de fatores de transcrição pré-definidos e específicos, podem-se gerar células pluripotentes semelhantes às ESCs<sup>37</sup>. A primeira descrição de iPSCs surgiu no trabalho de Yamanaka *et al*, em que, por meio da inserção retroviral de um conjunto de fatores de transcrição (Oct3/4, Sox2, C-Myc e Klf4) e posterior cultivo em condições de ESCs, foi possível transformar fibroblastos de pele murina em célula-tronco pluripotente<sup>38</sup>. Posteriormente, o mesmo grupo obteve um sucesso semelhante com fibroblastos humanos<sup>39</sup>, tornando esse tipo de abordagem mais próximo de uma possível aplicação terapêutica.

A partir desse episódio, várias combinações de fatores de transcrição (Oct3/4, Sox-2, C/N-Myc, Klf4, Nanog, Lin-28, entre outros) foram utilizados em diversos estudos para a geração de iPSCs. De forma interessante, as iPSCs adquirem as mesmas características das ESCs, como:

- a) capacidade de autorrenovação por um longo período;
- b) diferenciação em todos os tipos celulares do mesoderma, endoderma e ectoderma;
- c) contribuem para a formação de todos os tipos celulares em embriões quiméricos;
- d) formam teratomas em animais imunodeprimidos.

Uma importante vantagem dessas células em relação às ESCs reside na ausência de problemas éticos e religiosos, devido não ser necessária a utilização de embriões para a obtenção dessas células. Além disso, não apresentam problemas de histocompatibilidade, sendo que podem ser obtidas a partir de uma célula adulta somática do próprio paciente<sup>37</sup>. Park *et al*, em 2008, demonstraram elegantemente esse processo, ao produzirem iPSCs a partir de pacientes com diferentes tipos de doenças, como, por exemplo, de Parkinson, de Huntington e DMT1<sup>40</sup>. Interessantemente, as iPSCs obtidas apresen-

taram as principais características funcionais de ESCs como diferenciação nos três folhetos embrionários, expressão de genes de pluripotência e formação de corpos embrioides *in vitro*<sup>40</sup>.

Assim, buscando a promissora aplicabilidade terapêutica dessas células no DMT1, alguns estudos foram realizados para gerar células pancreáticas a partir de iPSC. Basicamente, duas abordagens utilizando diferentes combinações de fatores de transcrição específicos para a geração de células pancreáticas a partir de iPSCs foram realizadas. A primeira utiliza vetores contendo os fatores de transcrição Oct4, Sox2, Klf4, e a segunda, cMyc ou L-Myc, Oct4, Sox2, Nanog e Lin28<sup>41</sup>. Tateishi *et al* foram os pioneiros na geração de ilhotas pancreáticas produtoras de insulina, as quais, sob condições adequadas, diferenciaram-se em tecido do endoderma pancreático e foram positivas para moléculas específicas do pâncreas como peptídeo C e glucagon<sup>42</sup>. Posteriormente, demonstrou-se que as iPSCs podem originar células  $\beta$  maduras produtoras de insulina, capazes de liberar o peptídeo C em resposta ao glucagon<sup>43</sup>.

A perspectiva de estratégia terapêutica da utilização de iPSCs na terapia do DMT1 consiste na possibilidade de geração dessas células a partir de células somáticas (por exemplo, fibroblastos de pele) do próprio paciente com DMT1, seguida da diferenciação *in vitro* dessas células em células  $\beta$  funcionais a serem transplantadas para a reversão do estado patológico, conforme mostrado na figura 12.2B. Nesse sentido, recentemente, iPSCs obtidas de pacientes com DMT1 foram diferenciadas eficientemente em células produtoras de insulina *in vitro*<sup>44</sup>. Em outro estudo, células  $\beta$  produtoras de insulina e responsivas à glicose também foram geradas a partir de iPSCs e injetadas em camundongos diabéticos. Após o tratamento, os resultados obtidos foram promissores, observando-se a reversão da hiperglicemia por um longo período acompanhada de níveis estáveis de hemoglobina glicada<sup>45</sup>.

No entanto, até o momento, as iPSCs possuem uso restrito e ainda não foram utilizadas em protocolos clínicos. Atualmente, sua utilização restringe-se essencialmente a estudos básicos voltados para embriogênese, patogenicidade (como por exemplo, o DMT1), toxicologia, seleção de novos fármacos e teratologia<sup>37</sup>. Apesar da perspectiva terapêutica muito promissora, diversos obstáculos devem ser superados antes que as iPSCs possam ser utilizadas como uma nova terapia para o DMT1. Estratégias definidas para o controle de integração genômica de vetores potencialmente utilizados para a geração dessas células devem ser preconizadas. Assim, intensas pesquisas estão sendo realizadas procurando utilizar a expressão transiente e não constitutiva desses genes ou ainda buscando outros fatores capazes de realizar o processo de reprogramação. Além disso, de maneira similar às ESCs, os riscos de diferenciação inespecífica e tumorigênese aplicam-se às iPSCs.

Em conclusão, as iPSCs emergem como uma perspectiva de terapia celular promissora para o DMT1 e

diversas doenças autoimunes e degenerativas; no entanto, mais investigação torna-se necessária para comprovar a segurança e eficácia desta futura estratégia terapêutica.

## CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (HSCs)

As células-tronco hematopoiéticas (HSCs, do inglês, *hematopoietic stem cells*) possuem a capacidade inerente de gerar todas as células do sistema sanguíneo. Desde sua descoberta, as HSCs têm sido utilizadas no tratamento de diversos tipos de doenças hematológicas de caráter maligno e não maligno<sup>46</sup>. As HSCs são células não aderentes e podem ser obtidas do sangue de funículo umbilical, sangue periférico e medula óssea, apresentando um fenótipo Thy-1+, CD34+, CD38- e CD133+ para humanos e Lin-, c-Kit-, Sca1-, flk2-, CD34- e Slamf1- para camundongos. De forma interessante, elas podem originar células da linhagem linfóide (células B, T e NK) e mielóide *in vitro* (macrófagos, eritrócitos e granulócitos).

Recentemente, um grande interesse tem sido atribuído à utilização terapêutica dessas células em doenças autoimunes, visto que elas têm a capacidade de originar todas as do sistema hematopoiético, incluindo as do sistema imune. Dentro deste contexto, a ideia central baseia-se na estratégia de se realizar um *reset* do sistema imunológico quando ele não está funcionando corretamente, como no caso das doenças autoimunes, e utilizar o poder reparador das HSCs para induzir um estado de tolerância imunológica<sup>47</sup>. Para realizar essa estratégia, primeiro torna-se necessária a eliminação de linfócitos autorreativos por quimio ou radioterapia seguido do transplante das HSCs para o restabelecimento da tolerância imunológica. Em relação aos mecanismos envolvidos nesse processo, sugere-se que as HSCs possam agir via Fas/Fasligante (FasL), pela via de ativação do TNF- $\alpha$  e pela geração de Tregs<sup>48,49</sup>. Nos últimos anos, diversos estudos clínicos, visando ao uso de HSCs para o controle ou cura da autoimunidade em diversas doenças autoimunes, foram realizados após extensivos e promissores ensaios em modelos animais para avaliação da segurança e eficiência desta estratégia terapêutica<sup>50</sup>. Nesses estudos, resultados promissores foram observados para o tratamento de alguns casos de vasculite, esclerose sistêmica e doença de Crohn<sup>51,52</sup>.

No DMT1, as HSCs também já foram utilizadas eficientemente em estudos experimentais, pré-clínicos e clínicos. A primeira descrição da utilização de HSCs no tratamento do DMT1 ocorreu em 1985 em camundongos NOD<sup>53</sup>. Recentemente, foi mostrado que o transplante de medula óssea de camundongos GFP+ em camundongos irradiados diabéticos reverteu a hiperglicemia desses animais após o tratamento<sup>54</sup>.

No Brasil, Voltarelli *et al* conduziram um estudo clínico pioneiro em pacientes com DMT1 utilizando HSCs<sup>55</sup>. Nesse estudo, utilizando um regime não mieloablativo, os pesquisadores acompanharam pacientes diabéticos transplantados com HSCs por até 36 meses e

observaram um fenótipo livre da utilização de insulina na maioria dos pacientes, durante 6 meses a 2 anos<sup>55</sup>. Interessantemente, níveis maiores de peptídeo C foram observados após o tratamento. Além disso, o índice de hemoglobina glicada permaneceu baixo na maioria dos pacientes tratados, sendo que não foi observada nenhuma mortalidade em resposta à terapia<sup>55</sup>. O acompanhamento dos pacientes por até 58 meses mostrou que vários transplantados permaneceram livres ou necessitaram de doses mínimas de insulina após o tratamento<sup>56</sup>.

Apesar dos resultados promissores, o uso de HSCs para o tratamento de doenças autoimunes por meio do transplante de medula óssea ainda é considerado uma alternativa terapêutica agressiva, devido às reações adversas decorrentes do regime de condicionamento antes e após o transplante, advindo do tratamento adotado (químico/radioterapia). Outro ponto refere-se à desvantagem do transplante alogênico em comparação ao autólogo devido à existência de potenciais riscos de ocorrência da reação do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD).

Assim, a indução de tolerância imunológica mediada pelo transplante de medula óssea com HSCs para a reversão do DMT1 consiste de uma terapia eficaz e com um futuro promissor. Novos estudos devem ser conduzidos para aumentar a eficácia do tratamento, diminuindo os riscos potenciais dessa estratégia terapêutica para o DMT1 e outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e esclerose múltipla.

## CÉLULAS-TRONCO DO FUNÍCULO UMBILICAL (UC-SCs)

O repertório de células-tronco do funículo umbilical (UC-SCs) é diversificado, visto que diferentes tipos de células progenitoras podem ser isoladas deste tecido. A partir da coleta de sangue de funículo umbilical, podem ser obtidas tanto HSCs quanto células-tronco mesenquimais (MSCs). Já a partir do tecido do funículo, é possível a obtenção de MSCs provenientes de diversas localidades, como veia umbilical, artéria umbilical e geleia de Wharton<sup>57</sup>. Essas células possuem a habilidade de formar colônias *in vitro*, apresentam potencial de diferenciação multipotente, elevado índice de proliferação e estabilidade telomérica<sup>58</sup>.

Além disso, recentemente, um tipo muito específico de células-tronco, denominadas pequenas células-tronco semelhantes a células-tronco embrionárias (VSELs, do inglês, *very small embryonic-like stem cells*), foi isolado a partir do funículo umbilical. Essas células são CD34+/CD105+/CD133+/CXCR4+ e expressam marcadores de pluripotência (SSEA-4, Oct-4 e Nanog) tornando-a uma forte candidata para a diferenciação e obtenção de células produtoras de insulina<sup>59</sup>.

A capacidade de diferenciação de UC-SCs em células  $\beta$  surge como uma perspectiva terapêutica promissora para o DMT1. Interessantemente, diversos marcadores existentes nas UC-SCs, como nestina, CK-8, Isl-1, Pax-4, Ngn-3 e CK-18, são comumente expressos em



precursores de células pancreáticas<sup>60</sup>. Assim, a habilidade de geração de células  $\beta$  foi investigada em MSCs isoladas a partir do funículo umbilical. Em condições específicas de alta concentração de glicose e na presença de ácido retinoico, nicotinamida, EFG (do inglês, *epidermal growth factor*) e exedina-4, as MSCs formaram agregados em cultura semelhantes a ilhotas pancreáticas, expressando ainda somatostatina, glucagon, Glut-2, PDX-1, Pax4, Ngn3 e insulina<sup>61,62</sup>.

O potencial de geração de células produtoras de insulina também foi observado para as HSCs isoladas a partir do tecido do funículo umbilical. No entanto, um ponto importante a ser considerado é se as células pancreáticas originadas a partir de UC-SCs são funcionalmente efetivas *in vivo*. Neste sentido, o transplante intra-hepático de pseudoilhotas pancreáticas diferenciadas *in vitro* a partir de MSCs do funículo umbilical em ratos diabéticos resultou na diminuição da hiperglicemia<sup>63</sup>. Em outro estudo, em camundongos NOD diabéticos, o tratamento com UC-SCs diminuiu a hiperglicemia e o infiltrado celular inflamatório nas ilhotas pancreáticas<sup>64</sup>.

Em humanos, recentemente foi mostrado que UC-SCs presentes no sangue do funículo umbilical têm a capacidade de se diferenciar em células  $\beta$  expressando insulina<sup>65</sup>. Nesse estudo, observou-se em autópsias pancreáticas, realizadas em 11 indivíduos do sexo masculino (XY) previamente transplantados com sangue de funículo umbilical do sexo feminino (XX), aumento na porcentagem de células positivas para insulina<sup>65</sup>. Além disso, um estudo clínico de fase II foi realizado em 15 pacientes com DMT1, os quais receberam uma única dose de UC-SCs autólogas<sup>66</sup>. Após um ano de acompanhamento, efeitos adversos significativos não foram observados, e os pacientes apresentaram ainda diminuição na necessidade de utilização de insulina. De forma interessante, seis meses após o tratamento, alguns pacientes apresentaram aumento na porcentagem de células Tregs do sangue periférico, sugerindo possível regulação da resposta imune promovida pelas UC-SCs<sup>66</sup>.

Assim, devido a sua ampla diversidade e potencial de diferenciação, as UC-SCs são consideradas uma alternativa terapêutica promissora para o DMT1. No entanto, mais estudos são necessários para elucidar o mecanismo de ação dessas células, assim como o melhor tipo de UC-SCs a ser utilizado como uma possível terapia celular para essa doença.

## CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS (MSCs)

As células-tronco mesenquimais (MSCs, do inglês *mesenchymal stem cells*) foram descritas inicialmente por Luria *et al*<sup>67</sup> e Friedenstein *et al* em 1971<sup>68</sup>. Posteriormente, Owen, Caplane e Friedenstein *et al*, baseados nos achados iniciais de Friedenstein, propuseram a existência de uma célula-tronco adulta de origem mesodérmica no estroma da medula óssea expressando os marcadores CD105 e CD73, denominando-a "célula-

-tronco mesenquimal"<sup>69-72</sup>. Essas células representam uma fração muito pequena da população total das células nucleadas da medula óssea (0,001% a 0,01% das células totais), podendo ser isoladas e expandidas com eficiência *in vitro* como células aderentes<sup>73,74</sup>. Geralmente, as MSCs são isoladas a partir do aspirado da medula óssea por um gradiente de densidade e então separadas das HSCs pela sua capacidade de aderir em superfícies plásticas em placas de cultura celular<sup>75</sup>. No entanto, para o isolamento de MSCs, a partir de tecidos sólidos, como, por exemplo, do tecido adiposo, é necessária uma digestão prévia do tecido com a enzima colagenase e posterior lise das hemácias.

As MSCs são células clonogênicas, não hematopoiéticas e multipotentes, com capacidade de autorrenovação e diferenciação para diversas linhagens celulares, como, por exemplo, osteoblastos, adipócitos e condrocitos. Essas células podem ser isoladas a partir de diversos tecidos, como medula óssea, córnea, retina, polpa de dente, pele, tecido adiposo, fígado, pâncreas, sistema nervoso e rim<sup>76,77</sup>. Devido à facilidade de isolamento e ao potencial de diferenciação, além da aceitação do ponto de vista ético e religioso, as MSCs estão entre as primeiras células-tronco a serem introduzidas na prática clínica, apresentando grande potencial de aplicação terapêutica em medicina regenerativa<sup>78,79</sup>.

Morfológicamente, as MSCs são células fusiformes, com formato semelhante a fibroblastos, e apresentam como característica, no seu período inicial de expansão *in vitro*, a propriedade de formação de unidades formadoras de colônias fibroblastoides (CFU-Fs). Essas células são caracterizadas pela ausência da expressão de marcadores de superfície de linhagens hematopoiéticas, tais como CD14, CD45, CD34, CD133; e expressão das moléculas de superfície celular CD44, CD90, CD105 e CD73, entre outras<sup>80,81</sup>. A partir de 2005, de acordo com a *International Society for Cellular Therapy – ISCT*, três critérios devem ser considerados e avaliados para a caracterização das MSCs, independentemente da sua fonte de isolamento:

1. aderência a superfícies plásticas;
2. potencial de diferenciações osteogênica, condrogênica e adipogênica;
3. expressão de moléculas específicas na superfície celular (CD105, CD73 e CD90)<sup>82</sup>.

Embora as possibilidades terapêuticas regenerativas das MSCs (capacidade de diferenciação em diversos tipos celulares) sejam muito promissoras, têm-se mostrado que essas células possuem ainda uma capacidade imunomoduladora<sup>83</sup>. Diversos estudos mostraram que as MSCs são capazes de suprimir a resposta imune pela inibição da maturação de células dendríticas, supressão da função/proliferação de linfócitos T, B e células NK<sup>84-86</sup> e expansão de células Tregs<sup>87-89</sup>. Além disso, essas células não expressam marcadores de superfície que permitem a ativação de uma resposta imune, sendo consideradas assim "imunoprivilegiadas"<sup>90</sup>.

As propriedades imunomoduladoras das MSCs têm sido descritas *in vitro* em ensaios de supressão da proliferação de linfócitos T utilizando uma variedade de estímulos, incluindo: mitógenos, anticorpos agonistas (anti-CD3/anti-CD28) e aloantígenos, sendo essa inibição geralmente independente do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Além de inibir proliferação de linfócitos CD4+ e CD8+, as MSCs podem reduzir a expressão de certos marcadores de ativação linfocitária, como CD25, CD38 e CD69 em linfócitos estimulados por fitohemaglutinina (PHA)<sup>91,92</sup>.

Embora os mecanismos de imunossupressão das MSCs não estejam completamente elucidados, os diversos estudos realizados demonstram que tanto o contato MSC/células do sistema imune, como a participação de fatores solúveis podem estar envolvidos<sup>83</sup>. Além disso, é interessante ressaltar que os vários mecanismos de imunomodulação promovidos pelas MSCs *in vitro* não são mutuamente exclusivos e a contribuição relativa de cada um deles em modular a resposta imune é variável em diferentes modelos experimentais. Diversos fatores solúveis secretados pelas MSCs, capazes de atuar sobre várias células do sistema imune, tais como TGF- $\beta$ 1, fator de crescimento de hepatócitos (HGF), prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), interleucina-10 (IL-10), indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), entre outros, têm sido apontados como os responsáveis pela propriedade imunomoduladora destas células<sup>83,93-95</sup>.

Interessantemente, as MSCs possuem ainda a capacidade de expandir células T reguladoras CD4+ CD25+ Foxp3+, importantes na supressão da resposta imune em doenças autoimunes<sup>85</sup>. Maccario *et al* descreveram que a interação de MSCs humanas com linfócitos T CD4+ envolvidas na resposta imune aloantígeno-específica pode promover a diferenciação de células Tregs (CD4+ CD25+Foxp3+)<sup>96</sup>. Foi mostrado que as MSCs podem contribuir para a diferenciação de células T CD4+ expressando CD25 e/ou CTLA-4 (do inglês *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*) com funções supressoras, diminuindo a secreção de IFN- $\gamma$  em células de perfil Th1 (do inglês, *T helper 1*), e aumentando a secreção de IL-4 por células Th2 (do inglês, *T helper 2*)<sup>96,97</sup>. Em outro estudo, MSCs isoladas da medula óssea de ratos cocultivadas com células CD3+ alo gênicas promoveram aumento na frequência de células Tregs e nos níveis das citocinas anti-inflamatórias TGF- $\beta$  e IL-10<sup>98</sup>. Embora o mecanismo envolvido na expansão de células Tregs por MSCs ainda não tenha sido completamente elucidado, em MSC humanas derivadas de medula óssea foi mostrado que o contato celular MSC/linfócito T CD4+, assim como os fatores solúveis prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e TGF- $\beta$  têm papel importante nesse processo<sup>89</sup>. Além disso, em outro estudo, foi verificado que a molécula de HLA-G5 (antígeno leucocitário humano de classe I não clássico) secretada por MSCs, na presença de IL-10, contribui para a expansão de células Tregs<sup>85</sup>.

A propriedade imunomoduladora das MSCs também foi demonstrada em modelos experimentais *in vivo*. Em

2002, foi mostrado que a administração por via intravenosa de MSCs alo gênicas pode prolongar a sobrevivência de enxerto em um modelo de transplante de pele, suprimindo a resposta imune mediada por células T<sup>91</sup>. Nos anos seguintes, diversos estudos mostraram as propriedades imunossupressoras das MSCs em diversos modelos animais de doença autoimune como artrite reumatoide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, entre outras<sup>99,100</sup>.

## PROPRIEDADES IMUNOMODULADORAS E REGENERATIVAS DAS MSCs NO DMT1

Devido ao seu potencial imunossupressor/regulador e regenerativo, as MSCs possuem uma aplicação terapêutica promissora para a prevenção e/ou tratamento do DMT1. Dessa forma, o efeito terapêutico dessas células foi avaliado em diferentes modelos animais para essa doença<sup>101-108</sup>.

O tratamento com MSCs singênicas derivadas da medula óssea administradas por via intravenosa aumentou a expressão de insulina e PDX-1 (do inglês, *pancreatic and duodenal homeobox 1*), um fator de transcrição relacionado a desenvolvimento, diferenciação e homeostase das células  $\beta$ , no pâncreas de ratos diabéticos<sup>101</sup>. Além disso, aumento na frequência de células CD4+Foxp3+ e nos níveis de IL-10 e IL-13 (citocinas anti-inflamatórias) após o tratamento foi observado<sup>101</sup>. Em outro estudo, a administração de MSCs humanas em camundongos NOD/SCID diabéticos diminuiu a glicemia e aumentou o número de células  $\beta$  produtoras de insulina<sup>102</sup>.

A administração de MSCs alo gênicas obtidas da medula óssea também pôde reverter a hiperglicemia em camundongos que desenvolvem diabetes autoimune espontaneamente (camundongo NOD), diminuindo ainda o infiltrado celular inflamatório (insulite) de linfócitos T e B e aumentando a frequência de células Foxp3+ nas ilhotas pancreáticas<sup>103</sup>. Neste mesmo modelo experimental, *in vitro*, MSCs congênicas obtidas da medula óssea de um camundongo NOR (do inglês, *non-obese resistant*) inibiram a proliferação de células T diabetogênicas e suprimiram a geração de células dendríticas com um perfil inflamatório, revertendo, assim, a hiperglicemia de camundongos diabéticos após o tratamento<sup>105</sup>.

As propriedades imunomoduladoras das MSCs na prevenção do desenvolvimento do DMT1 também foram estudadas em camundongos NOD. Interessantemente, a administração de MSCs em camundongos NOD com 4 semanas de idade diminuiu a incidência do diabetes autoimune nos animais transplantados. Após o tratamento, foi observada redução da capacidade de as células T diabetogênicas infiltrarem as ilhotas pancreáticas e evidente indução de células Tregs produtoras de IL-10<sup>104</sup>.

Além da propriedade imunossupressora, a capacidade de diferenciação de MSCs em células produtoras de insulina consiste em uma estratégia terapêutica interessante para a regeneração/reposição de células  $\beta$  no DMT1<sup>109</sup>. Assim, diferentes protocolos de diferenciação *in vitro* foram realizados nos últimos anos, utilizando meios de cultura enriquecidos com fatores promotores







Embora promissora, um ponto importante a ser considerado na terapia celular envolvendo células-tronco consiste nos possíveis riscos relacionados à sua utilização, como a possibilidade de diferenciação ectópica ou ainda seu potencial tumorigênico. Portanto, estudos futuros devem ser realizados buscando avaliar *in vivo* a segurança destas células em modelos experimentais para o DMT1, principalmente por longos períodos após o tratamento. Além disso, estudos básicos buscando responder questões como qual a melhor via de administração, dose, assim como os mecanismos de ação terapêutica envolvidos são extremamente necessários.

Em resumo, as células-tronco surgem como uma nova perspectiva terapêutica para o tratamento/prevenção/reversão do DMT1. Assim, diversos estudos devem ser realizados nos próximos anos para avaliar a eficácia e a segurança destas células para que elas possam ser utilizadas futuramente como uma alternativa terapêutica promissora para diversos tipos de doenças autoimunes, incluindo o DMT1.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity* 2010; 32: 457-467.
- Lukic ML, Stosic-Grujicic S, Shahin A. Effector mechanisms in low-dose streptozotocin-induced diabetes. *Dev Immunol* 1998; 6: 119-128.
- Kantarova D, Buc M. Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans. *Physiol Res* 2007; 56: 255-266.
- Milec EA. Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes* 2006: 1-154.
- Roep BO. The role of T-cells in the pathogenesis of Type 1 diabetes: from cause to cure. *Diabetologia* 2003; 46: 305-321.
- Gepts W, Lecompte PM. The pancreatic islets in diabetes. *Am J Med* 1981; 70: 105-115.
- Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ *et al.* Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2009; 155: 173-181.
- Shimizu J, Kanagawa O, Unanue ER. Presentation of beta-cell antigens to CD4+ and CD8+ T cells of non-obese diabetic mice. *J Immunol* 1993; 151: 1723-1730.
- Mathis D, Vence L, Benoist C. beta-Cell death during progression to diabetes. *Nature* 2001; 414: 792-798.
- Morivaki M, Itoh N, Miyagawa J *et al.* Fas and Fas ligand expression in inflamed islets in pancreas sections of patients with recent-onset Type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 1332-1340.
- Eizirik DL, Mandrup-Poulsen T. A choice of death – the signal-transduction of immune-mediated beta-cell apoptosis. *Diabetologia* 2001; 44: 2115-2133.
- Christie MR, Hollands JA, Brown TJ *et al.* Detection of pancreatic islet 64,000 M(r) autoantigens in insulin-dependent diabetes distinct from glutamate decarboxylase. *J Clin Invest* 1993; 92: 240-248.
- Kaufman FR. Type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Rev* 2003; 24: 291-300.
- Juedes AE, von Herrath MG. Regulatory T-cells in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 446-451.
- Salomon B, Lenschow DJ, Rhee L *et al.* B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4+CD25+ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. *Immunity* 2000; 12: 431-440.
- Green EA, Gorelik L, McGregor CM *et al.* CD4+CD25+ T regulatory cells control anti-islet CD8+ T cells through TGF-beta-TGF-beta receptor interactions in type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10878-10883.
- Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M *et al.* A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002; 51: 1367-1374.
- Mukherjee R, Chaturvedi P, Qin HY, Singh B. CD4+CD25+ regulatory T cells generated in response to insulin B:9-23 peptide prevent adoptive transfer of diabetes by diabetogenic T cells. *J Autoimmun* 2003; 21: 221-237.
- Grinberg-Bleyer Y, Baeyens A, You S *et al.* IL-2 reverses established type 1 diabetes in NOD mice by a local effect on pancreatic regulatory T cells. *J Exp Med* 2007; 197: 1871-1878.
- Robertson P, Davis C, Larsen J *et al.* Pancreas transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S105.
- 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.
- Becker AJ, Mc CE, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature* 1963; 197: 452-454.
- Owen RD. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science* 1945; 102: 400-401.
- Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotent cells from mouse embryos. *Nature* 1981; 292: 154-156.
- Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78: 7634-7638.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS *et al.* Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282: 1145-1147.
- Lumelsky N, Blondel O, Laeng P *et al.* Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science* 2001; 292: 1389-1394.
- Naujok O, Francini F, Picton S *et al.* Changes in gene expression and morphology of mouse embryonic stem cells on differentiation into insulin-producing cells in vitro and in vivo. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 464-476.
- Wagner RT, Lewis J, Cooney A, Chan L. Stem cell approaches for the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Transl Res* 2008; 156: 169-179.
- Kroon E, Martinson LA, Kadoya K *et al.* Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 443-452.
- Imberti B, Casiraghi F, Cugini D *et al.* Embryonic stem cells, derived either after in vitro fertilization or nuclear transfer, prolong survival of semiallogeneic heart transplants. *J Immunol* 2011; 186: 4164-4174.
- Han KH, Ro H, Hong JH *et al.* Immunosuppressive mechanisms of embryonic stem cells and mesenchymal stem cells in alloimmune response. *Transpl Immunol* 2011; 25: 7-15.
- Blyszczuk P, Czyn J, Kania G *et al.* Expression of Pax4 in embryonic stem cells promotes differentiation of nestin-positive progenitor and insulin-producing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 998-1003.
- Lee SH, Hao E, Savinov AY *et al.* Human beta-cell precursors mature into functional insulin-producing cells in an immunoisolation device: implications for diabetes cell therapies. *Transplantation* 2009; 87: 983-991.
- Knoepfler PS. Deconstructing stem cell tumorigenicity: a roadmap to safe regenerative medicine. *Stem Cells* 2009; 27: 1050-1056.
- Fujikawa T, Oh SH, Pi L *et al.* Teratoma formation leads to failure of treatment for type 1 diabetes using embryonic stem cell-derived insulin-producing cells. *Am J Pathol* 2005; 166: 1781-1791.
- Nishikawa S, Goldstein RA, Nierras CR. The promise of human induced pluripotent stem cells for research and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 725-729.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676.

39. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M *et al.* Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861-872.
40. Park IH, Arora N, Huo H *et al.* Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell* 2008; 134: 877-886.
41. Liew CG. Generation of insulin-producing cells from pluripotent stem cells: from the selection of cell sources to the optimization of protocols. *Rev Diabet Stud* 2010; 7: 82-92.
42. Tateishi K, He J, Taranova O *et al.* Generation of insulin-secreting islet-like clusters from human skin fibroblasts. *J Biol Chem* 2008; 283: 31601-31607.
43. Zhang D, Jiang W, Liu M *et al.* Highly efficient differentiation of human ES cells and iPS cells into mature pancreatic insulin-producing cells. *Cell Res* 2009; 19: 429-438.
44. Maehr R, Chen S, Snitow M *et al.* Generation of pluripotent stem cells from patients with type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 15768-15773.
45. Alipio Z, Liao W, Roemer EJ *et al.* Reversal of hyperglycemia in diabetic mouse models using induced-pluripotent stem (iPS)-derived pancreatic beta-like cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 13426-13431.
46. Lewis JP, Trobaugh FE, Jr. Haematopoietic stem cells. *Nature* 1964; 204: 589-590.
47. Burt RK, Slavin S, Burns WH, Marmont AM. Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure? *Int J Hematol* 2002; 76(Suppl 1): 226-247.
48. Gur H, Krauthgamer R, Berrebi A *et al.* Tolerance induction by megadose hematopoietic progenitor cells: expansion of veto cells by short-term culture of purified human CD34(+) cells. *Blood* 2002; 99: 4174-4181.
49. Kared H, Leforban B, Montandon R *et al.* Role of GM-CSF in tolerance induction by mobilized hematopoietic progenitors. *Blood* 2008; 112: 2575-2578.
50. van Bekkum DW. Stem cell transplantation in experimental models of autoimmune disease. *J Clin Immunol* 2000; 20: 10-16.
51. Burt RK, Loh Y, Pearce W *et al.* Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. *JAMA* 2008; 299: 925-936.
52. Burt RK, Traynor AE, Pope R *et al.* Treatment of autoimmune disease by intense immunosuppressive conditioning and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998; 92: 3505-3514.
53. Ikehara S, Ohtsuki H, Good RA *et al.* Prevention of type I diabetes in nonobese diabetic mice by allogeneic bone marrow transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82: 7743-7747.
54. Hasegawa Y, Ogihara T, Yamada T *et al.* Bone marrow (BM) transplantation promotes beta-cell regeneration after acute injury through BM cell mobilization. *Endocrinology* 2007; 148: 2006-2015.
55. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB *et al.* Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2007; 297: 1568-1576.
56. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB *et al.* C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1573-1579.
57. Rubinstein P. Why cord blood? *Hum Immunol* 2006; 67: 398-404.
58. Oh W, Kim DS, Yang YS, Lee JK. Immunological properties of umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells. *Cell Immunol* 2008; 251: 116-123.
59. Kucia M, Halasa M, Wysoczynski M *et al.* Morphological and molecular characterization of novel population of CXCR4+ SSEA-4+ Oct-4+ very small embryonic-like cells purified from human cord blood: preliminary report. *Leukemia* 2007; 21: 297-303.
60. Pessina A, Eletti B, Croera C *et al.* Pancreas developing markers expressed on human mononucleated umbilical cord blood cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 315-322.
61. Gao F, Wu DQ, Hu YH *et al.* in vitro cultivation of islet-like cell clusters from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Transl Res* 2008; 151: 293-302.
62. Santos TM, Percegoni LS, Gonzalez P *et al.* Expression of pancreatic endocrine markers by mesenchymal stem cells from human umbilical cord vein. *Transplant Proc* 42: 563-565.
63. Chao KC, Chao KF, Fu YS, Liu SH. Islet-like clusters derived from mesenchymal stem cells in Wharton's Jelly of the human umbilical cord for transplantation to control type 1 diabetes. *PLoS One* 2008; 3: e1451.
64. Ende N, Chen R, Reddi AS. Effect of human umbilical cord blood cells on glycemia and insulinitis in type 1 diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325: 665-669.
65. Huang CJ, Butler AE, Moran A *et al.* A low frequency of pancreatic islet insulin-expressing cells derived from cord blood stem cell allografts in humans. *Diabetologia* 54: 1066-1074.
66. Haller MJ, Wasserfall CH, McGrail KM *et al.* Autologous umbilical cord blood transfusion in very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 2041-2046.
67. Luria EA, Panasyuk AF, Friedenstein AY. Fibroblast colony formation from monolayer cultures of blood cells. *Transfusion* 1971; 11: 345-349.
68. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol* 1976; 4: 267-274.
69. Owen M, Friedenstein AJ. Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. *Ciba Found Symp* 1988; 136: 42-60.
70. Haynesworth SE, Baber MA, Caplan AI. Cell surface antigens on human marrow-derived mesenchymal cells are detected by monoclonal antibodies. *Bone* 1992; 13: 69-80.
71. Goshima J, Goldberg VM, Caplan AI. The osteogenic potential of culture-expanded rat marrow mesenchymal cells assayed in vivo in calcium phosphate ceramic blocks. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 262: 298-311.
72. Haynesworth SE, Goshima J, Goldberg VM, Caplan AI. Characterization of cells with osteogenic potential from human marrow. *Bone* 1992; 13: 81-88.
73. Deans RJ, Moseley AB. Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses. *Exp Hematol* 2000; 28: 875-884.
74. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-147.
75. Gnecci M, Melo LG. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells: isolation, expansion, characterization, viral transduction, and production of conditioned medium. *Methods Mol Biol* 2009; 482: 281-294.
76. 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: 2204-2213.
77. Abdallah BM, Kassem M. Human mesenchymal stem cells: from basic biology to clinical applications. *Gene Ther* 2008; 15: 109-116.
78. Ding S, Schultz PG. A role for chemistry in stem cell biology. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 833-840.
79. Kumar S, Chanda D, Ponnazhagan S. Therapeutic potential of genetically modified mesenchymal stem cells. *Gene Ther* 2008; 15: 711-715.
80. Kassem M. Mesenchymal stem cells: biological characteristics and potential clinical applications. *Cloning Stem Cells* 2004; 6: 369-374.
81. Bassi EJ, Aita CA, Camara NO. Immune regulatory properties of multipotent mesenchymal stromal cells: Where do we stand? *World J Stem Cells* 2011; 3: 1-8.
82. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I *et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytherapy* 2006; 8: 315-317.
83. Bassi EJ, de Almeida DC, Moraes-Vieira PM, Camara NO. Exploring the role of soluble factors associated with immune regulatory properties of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev (in press)*.
84. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E *et al.* Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood* 2006; 107: 367-372.

85. Selmani Z, Naji A, Zidi I *et al*. Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells. *Stem cells (Dayton, Ohio)* 2008; 26: 212-222.
86. Zhang W, Ge W, Li C *et al*. Effects of mesenchymal stem cells on differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *Stem Cells Dev* 2004; 13: 263-271.
87. Ge W, Jiang J, Arp J *et al*. Regulatory T-cell generation and kidney allograft tolerance induced by mesenchymal stem cells associated with indoleamine 2,3-dioxygenase expression. *Transplantation* 2010; 90: 1312-1320.
88. Ghannam S, Pene J, Torcy-Moquet G *et al*. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype. *J Immunol* 2010; 185: 302-312.
89. English K, Ryan JM, Tobin L *et al*. Cell contact, prostaglandin E(2) and transforming growth factor beta 1 play non-redundant roles in human mesenchymal stem cell induction of CD4+CD25(High) forkhead box P3+ regulatory T cells. *Clin Exp Immunol* 2009; 156: 149-160.
90. Tse WT, Pendleton JD, Beyer WM *et al*. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 389-397.
91. Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M *et al*. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol* 2002; 30: 42-48.
92. Le Blanc K, Tammik L, Sundberg B *et al*. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. *Scan J Immunol* 2003; 57: 11-20.
93. Chen X, Armstrong MA, Li G. Mesenchymal stem cells in immunoregulation. *Immunol Cell Biol* 2006; 84: 413-421.
94. Krampera M, Cosmi L, Angeli R *et al*. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem cells (Dayton, Ohio)* 2006; 24: 386-398.
95. Meisel R, Zibert A, Laryea M *et al*. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood* 2004; 103: 4619-4621.
96. Maccario R, Podesta M, Moretta A *et al*. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4+ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype. *Haematologica* 2005; 90: 516-525.
97. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 105: 1815-1822.
98. Ye Z, Wang Y, Xie HY, Zheng SS. Immunosuppressive effects of rat mesenchymal stem cells: involvement of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 608-614.
99. Jones BJ, McTaggart SJ. Immunosuppression by mesenchymal stromal cells: from culture to clinic. *Exp Hematol* 2008; 36: 733-741.
100. Abdi R, Fiorina P, Adra CN *et al*. Immunomodulation by mesenchymal stem cells: a potential therapeutic strategy for type 1 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 1759-1767.
101. Boumazza I, Srinivasan S, Witt WT *et al*. Autologous bone marrow-derived rat mesenchymal stem cells promote PDX-1 and insulin expression in the islets, alter T cell cytokine pattern and preserve regulatory T cells in the periphery and induce sustained normoglycemia. *J Autoimmun* 2009; 32: 33-42.
102. Lee RH, Seo MJ, Reger RL *et al*. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/Scid mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 17438-17443.
103. Fiorina P, Jurewicz M, Augello A *et al*. Immunomodulatory function of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in experimental autoimmune type 1 diabetes. *J Immunol* 2009; 183: 993-1004.
104. Madec AM, Mallone R, Afonso G *et al*. Mesenchymal stem cells protect NOD mice from diabetes by inducing regulatory T cells. *Diabetologia* 2009; 52: 1391-1399.
105. Jurewicz M, Yang S, Augello A *et al*. Congenic mesenchymal stem cell therapy reverses hyperglycemia in experimental type 1 diabetes. *Diabetes* 2010; 59: 3139-3147.
106. Zhao W, Wang Y, Wang D *et al*. TGF-beta expression by allogeneic bone marrow stromal cells ameliorates diabetes in NOD mice through modulating the distribution of CD4+ T cell subsets. *Cell Immunol* 2008; 253: 23-30.
107. Ezquer FE, Ezquer ME, Parrau DB *et al*. Systemic administration of multipotent mesenchymal stromal cells reverts hyperglycemia and prevents nephropathy in type 1 diabetic mice. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 631-640.
108. Hess D, Li L, Martin M *et al*. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 763-770.
109. Hisanaga E, Park KY, Yamada S *et al*. A simple method to induce differentiation of murine bone marrow mesenchymal cells to insulin-producing cells using conophylline and betacellulin-delta 4. *Endocr J* 2008; 55: 535-543.
110. Sun Y, Chen L, Hou XG *et al*. Differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from diabetic patients into insulin-producing cells in vitro. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 771-776.
111. Li Y, Zhang R, Qiao H *et al*. Generation of insulin-producing cells from PDX-1 gene-modified human mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol* 2007; 211: 36-44.
112. Moriscot C, de Fraipont F, Richard MJ *et al*. Human bone marrow mesenchymal stem cells can express insulin and key transcription factors of the endocrine pancreas developmental pathway upon genetic and/or microenvironmental manipulation in vitro. *Stem Cells* 2005; 23: 594-603.



# EXAME CONCEITUAL DO PAPEL DAS CÉLULAS EPITELIAIS DO REVESTIMENTO PARIETAL GLOMERULAR (PEC) NAS GLOMERULONEFRITES

Omar da Rosa Santos

André Gouvêa

Alberto Marcelo Leite

*Man sieht nur was man weiss (Goethe)*



## INTRODUÇÃO

Os néfrons assemelham-se a cometas, esculpidos pela organogênese no enredo de vasos e interstício que compõem a orbe do córtex renal, as caudas, os túbulos e os núcleos, as esférulas glomerulares, que convém destrinçar. No leito de 1,73m<sup>2</sup>, familiarizam-se eventos físicos que determinam a difusão e a filtração exercidos de modo “quase-quântico”, quintessencial, no permanente movimento biológico que traz à cena atores moleculares nas bombas especiais operacionais, que se reorganizam no caos das ocorrências assestadas nas glomerulonefrites (GN). Estes diálogos fisiopatológicos são travados por células, das quais, convocamos umas, as PEC, para o presente discurso, que se passará não mais do que na escala microscópica convencional.

Os físicos modernos<sup>1,2</sup> socorrem a nós, apalpadores de vísceras, aproximando o mundo quântico do real, perceptível, dizendo como os eventos nano/micro persistem nas escalas macro, operando nas células. Mesmo o médico prático aproveita saber aquilo que segredam os fenômenos da Natureza. Assim se vem dando no caso vertente, nas sucessivas conquistas da biotécnica, mais acentuadas na última década.

O estudante que hoje, 2012, ler o Atualidades em Nefrologia 4 (1996), há 15 anos, encontrará ótimos textos sobre sedimento urinário, reserva funcional renal,

reologia na função renal, fatores de crescimento (GF), microalbuminúria etc. sem que se lhes possa arguir total desatualização. Não foi assim quando, em 1959, um de nós, Omar da Rosa Santos, aluno de Histologia, viu na página 741 do clássico *Ham* (1956)<sup>3</sup> um desenho esquemático glomerular que englobava: endotélio, epitélio visceral e capsular (VEC, PEC), membranas basais (BM), mácula densa (MD), células justaglomerulares (CJG) e *espaço intercapilar*; citando Mc Manus<sup>4</sup>, na página 748 “entre os dois capilares, reunidos lateralmente pela BM, *haveria um pequeno espaço* (espaço intercapilar) expandido e repleto por um depósito. *Presumivelmente, os espaços intercapilares encerram líquido intersticial*” (nenhuma menção ao mesângio com as células mesangiais). Em 1961, na histologia dos rins, no clássico *Bell's Renal Diseases*<sup>5</sup> de 1946, 15 anos antes, via-se na página 14 belo esquema glomerular que *não incluiu o mesângio e as suas terceiras células* (páginas 14-18). Em Mc Manus (1950) lê-se: *The intercapillary space needs thin sections for its study and it is best seen in lower animals. In the dog and in the cat there may be a third cell type. in the intercapillary space making up a mesangium or cellular core of the glomerulus. In the normal human these cells are scarce or absent and the intercapillary space is best considered to be potential.*

Em 1955, *Homer Smith*<sup>6</sup> mencionava brevemente o mesângio como um terceiro tipo celular, raro, no talo axial intercapilar. No entanto, *Varela*<sup>7</sup> ignorava (1958)

totalmente o mesângio no seu livro. Talvez por tal tardança nas informações, ao iniciarmos o curso médico (1959), assistimos os doutorandos de 1958, em segunda época em Clínica Médica, protestarem, pois o saudoso Prof. Fioravanti Di Piero lhes pedira para dissertar sobre o mesângio glomerular.

Em 1979, Michael *et al*<sup>8</sup> reviam o transporte de macromoléculas nos glomérulos, indicando que o mesângio, identificado por Zimmerman<sup>9</sup> na década de 1930, só em 1960 foi confirmado nos estudos com microscopia eletrônica<sup>10,11</sup>, fazendo-se prova definitiva da existência do *terceiro tipo* de células glomerulares, capaz de fagocitar traçadores elétron-densos, distribuído desde o hilo vascular até os lóbulos glomerulares periféricos. Tão só em 1965 é que West e Gotoff *et al*<sup>12,13</sup> descreveram a *GN mesangiocapilar* (membranoproliferativa, GNMP; hipocomplementêmica).

Hoje, o terceiro tipo celular glomerular é assunto cediço. *Comentaremos o quarto tipo*, que, diga-se, já era incluído por Bell, Mc Manus etc., embora de molde puramente descritivo.

Na inflamação glomerular nas GN rapidamente progressivas (GNRP), a integridade da cápsula de Bowman (BC) constitui importante baluarte da conservação da integridade glomerular. A ruptura da BC permite a fusão das células dos crescentes (Cres) com o infiltrado periglomerular (Figs. 13.3D e E) ensejando tráfego bidirecional de elementos celulares e protagonistas inflamatórios e da coagulação<sup>14</sup>. Há 13 anos, Ferrario e Rastaldi<sup>15</sup> trazem notável exame da questão, já no jorro da compreensão mais recente da GNRP, ainda atual, prova da explosiva sucessiva conquista nos mecanismos das GN na última vintenária. Sem dúvida, avanço notável, desde a publicação de Atkins *et al*<sup>15a</sup>, que demonstraram a participação de monócitos/macrófagos (Mo/Mø) na gênese da GNRP, cultivando glomérulos decorticados (portanto *sem a BC*); tanto favoreceu a crença de que as células da BC seriam inocentes no processo. Efectivamente, a BC tem sido entendida como uma barreira, eventualmente vadeada nas GN graves, como as cordas de um *ring* onde se enfrentam lutadores pujantes, capazes de rompê-las no afã da porfia. Havendo sido já rompida a primeira barreira, (Figs. 13.3B e G) a membrana basal capilar (MBC), atinge o confronto à segunda barreira, a BC, desflorando as "células de revestimento de contenção", estabelecendo a extensão da peleja ao interstício cortical.

### PARTICIPAÇÃO DAS PECs NAS GLOMERULONEFRITES

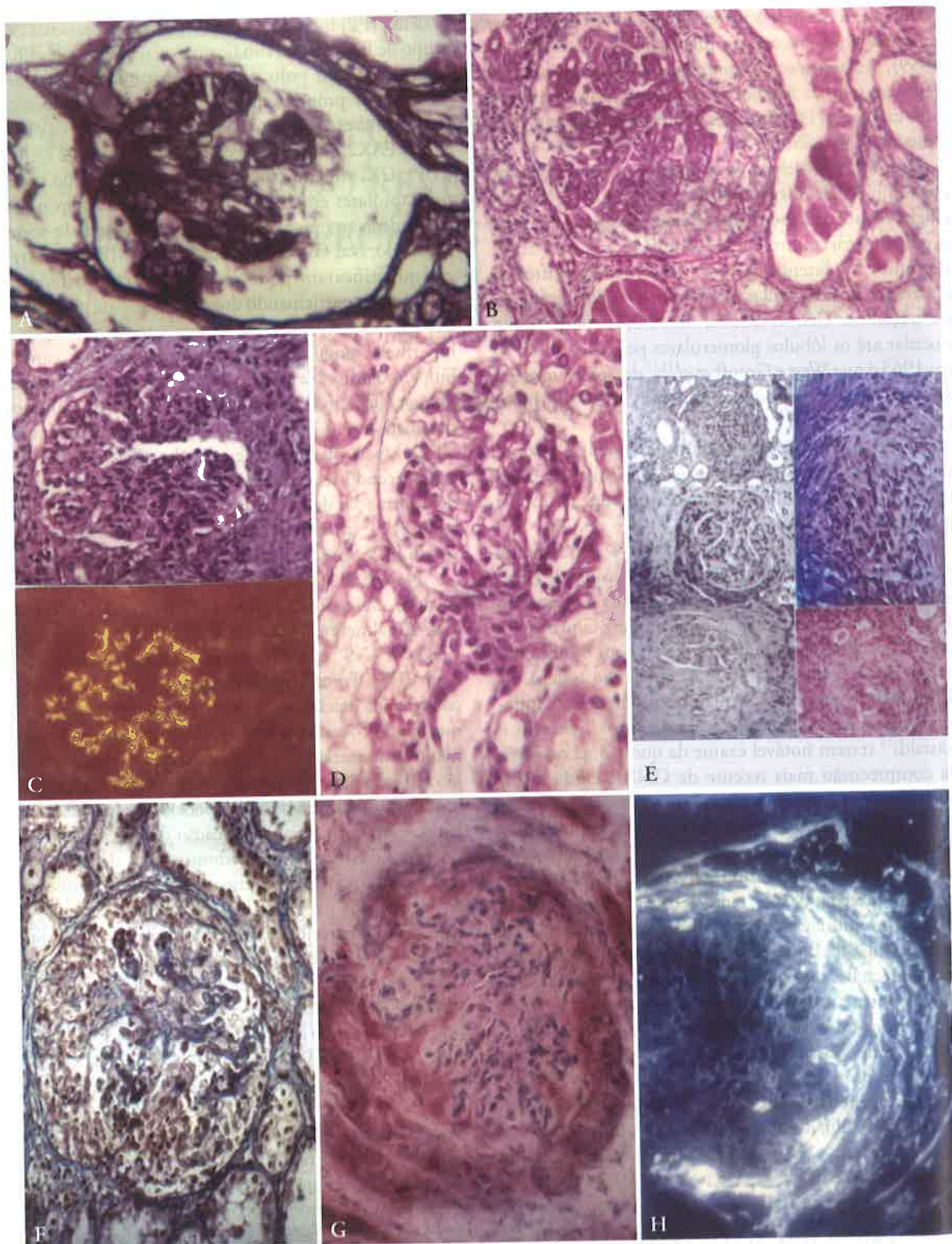
Vem de Gibson *et al*<sup>16</sup>, há 20 anos, a informação-chave de que no rim humano normal os podócitos, as VEC, na altura do polo vascular glomerular, formam pontes entre o epitélio de filtração (VECs) e de revestimento (PECs) constituindo-se verdadeiros *podócitos parietais*, possível pista para o partilhamento de funções dos dois epitélios na resposta à agressão nas GN. Tais podócitos

parietais (PP) foram caracterizados molecularmente pelo grupo de Bariety<sup>17</sup> no rim normal; cerca de 3/4 das PECs nessa região do polo vascular exprimem marcadores moleculares próprios das VECs: fatores de transcrição (fator de crescimento do endotélio vascular - VEGF, WT1, PAX2); inibidor da cinase dependente de ciclinas (p57); CK, vimetina (filamentos), estabelecendo pontes tufocapsulares em 15% dos rins normais, com os PPs cobrindo as artérias justaglomerulares estendendo-se pelo mesângio. Nas GN crescênticas e GNa-MBG, Bariety *et al*<sup>18</sup> identificaram podócitos (VEC) com o fenótipo desregulado participando dos crescentes; até a instalação dos Cres os glomérulos experimentam determinantes de hiperfluxo sanguíneo e da conjunção das cascatas biopatológicas. Na GNHIV<sup>17</sup> a glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) superpõe-se a uma glomerulopatia colapsante (GNc) com tufos capilares coroados por VEC, hipertrofiadas e vacuolizadas (Figs. 13.1A; 2F), estabelecendo-se um estado de epiteliase visceral, incluindo a formação de Cres e pseudo-Cres (Fig. 13.1B). Barisoni *et al*<sup>20</sup> propuseram que as VECs são o alvo primário do HIV, tornando-se reservatórios virais explosivos.

Na GESF Churg *et al*<sup>21</sup> já descreviam, há quatro décadas, crescentes e proliferação mais esclerose mesangial. Atualmente, Dijkman *et al*<sup>22</sup> indicam que PECs (CK8<sup>+</sup>, PAX2<sup>+</sup> e PANcaderina<sup>4</sup>) estão presentes junto com VECs. Foi descrita a variante colapsante da GESF, considerada determinada por patogenia diversa, uma vez que não se costumam formar aderências tufocapsulares; mas o exame seriado<sup>23</sup> veio mostrar que tais variantes não são senão estágios evolutivos, uma vez que foram visibilizados focos contíguos com diversos aspectos histopatológicos, permitindo a classificação da GESF<sup>24</sup>. No que tange à GESF-IgA<sup>25</sup>, a predominância das VECs foi temperada com o reconhecimento de PECs, reconciliando os critérios de Oxford da GN-IgA: mesangial; GS segmentar; hiper celularidade endocapilar; atrofia tubular e fibrose intersticial, com a classificação de Columbia: GESF sem especificação; peri-hilar; celular com hiperplasia epitelial; variante *tip* e variante colapsante (GNc). Imaginamos que o estudo mais aprofundado da GESF-IgA possa vir a subsidiar a investigação, nas variantes peri-hilar e *tip*, respectivamente, da existência de 5<sup>ª</sup> e 6<sup>ª</sup> células glomerulares, aquelas correspondentes aos PP no polo vascular, e estas às células da transição BC (PEC)/pescoço do tubo proximal (PT), estas objetadas por Le Hir *et al*<sup>26</sup> ao examinar GN crescênticas com os Cres (increscentes) que mergulham nos PT (Fig. 13.3D e F).

Na última década, enfim, as PECs vêm sendo consideradas protagonistas distintas nas GN graves, desde que suas origem, estrutura, funções, distintivos proteicos e reação à lesão vêm sendo perfilados<sup>27</sup>. Desde que são reconhecidas nefropatias predominantemente provocadas por lesão das células endoteliais [por exemplo, microangiopatia trombótica (TMA), insuficiência renal pós-parto]; nefropatias predominantemente por lesão nas células mesangiais (por exemplo, GN mesangioproliferativa; GN-IgA); nefropatias vinculadas à lesão nas VECs





**Figura 13.1 – A)** GNHIV. Colapso dos tufos capilares, coroados com VECs hipertróficas e hiperplásticas, contendo vacúolos interpedicilares (ver Fig. 13.2F, do mesmo doente), ligadas à capsula de Bowman por finas pontes citoplasmáticas (tricrômico de Masson). GNHIV. Tufos capilares colapsados, coroados (abaixo à direita) por volumosa formação (pseudo) crescêntica; infiltração celular intersticial e tubulopatia típica (PAS). GN-IgA grave com hipercelularidade difusa (A) (HE); depósitos difusos de IgA (B). Evolução para DRCT no ciclo gravidopuerperal. LRA com hipopotassemia extrema (PAS). Típica tubulopatia vacuolar caliopênica; exuberância do AJG e hiperplasia com hipertrofia gritante do revestimento da cápsula (PECs). O mesângio, as VECs, as PECs e os túbulos exibiam positividade exaltrada para EGF e para o seu receptor. LES-BR evolutivas. GN difusa (A). GN crescêntica (B) instalada após abandono do tratamento (PAS). Terceira BR (C) mostrando GS (HE) em cerca de 40% do espécime. Teve, contudo, longa sobrevida sem necessitar de diálise. (F, G e H) RPGN em adolescente. BR dominada por crescentes celulares (F) (tricrômico de Masson), com participação de numerosos macrófagos (G) (células esterase positiva nos tufos e nos crescentes) e depósito disseminado de fibrina (H).



(por exemplo, síndrome nefrótica por lesão mínima, GNHIV, diversos tipos de síndrome nefrótica); além de diversas nefropatias como no lúpus eritematoso sistêmico (GN-LES) em que há lesão a diversos tipos celulares glomerulares, incluindo as PECs, torna-se claro que há glomerulonefrites (por exemplo, GEF, vasculites ANCA<sup>+</sup>GNRP), nas quais a contribuição genesfaca das PECs sobreleva.

A rigor, todas as células glomerulares estão envolvidas nas GN graves. Na GN difusa aguda pós-estreptocócica, por exemplo, é notório o edema do endotélio, mais a permeação leucocitária. As células endoteliais participam decididamente da filtração glomerular (FG) e são o primeiro embaraço antiproteinúria. Há pouco<sup>28</sup> se comprovou que a ruptura da camada da superfície endotelial que inclui o glicocálice, o qual contém, por exemplo, o *orosoromucoide* (guardião da permissividade) e o *lumicam* (mantenedor da barreira) etc., enseja proteinúria mesmo na ausência de grave contusão estrutural.

As PECs respondem à lesão: proliferando; sofrendo apoptose e desfolhamento; experimentando hipertrofia; decaindo em número; permitindo direcionamento anômalo do FG para a região periglomerular; sofrendo transição epitelial-mesênquimal (EMT); protagonizando a dança dos GFs; transdiferenciando-se em VECs, em suma, abandonando de vez o estado que se lhes tem atribuído, de figurantes, para assumirem a personalidade de estrelas, determinantes no diagnóstico e no prognóstico das GN. Efetivamente, são detectáveis na urina nas GN crescentes e outras GN proteinúricas. Também, ao contrário das VECs, proliferam nos crescentes (Fig. 13.2H) ao mesmo tempo da infiltração leucocitária e da assumpção irritativa de multiplicação das VECs nas GN colapsantes, nas GN pós-estreptocócicas, nas GN crescentes pauci-ímmunes (Fig. 13.4A) e na GN da GESF idiopática ou vinculada à IgA (Fig. 13.1C), passando a recobrir a MBG capilar desnudada com BM e células cujo fenótipo expressa desmossomos, complexos juncionais e marcadores proteicos distintivos<sup>29-34</sup>, tanto em modelos experimentais quanto em GNs humanas, no caso deixando de exibir os inibidores p21 e p57 das ciclinocinas normais para expressar marcadores Ki67 e ciclina A, de multiplicação celular.

Ainda, vascolem a BC, redirecionando o fluxo do FG anormalmente, para vadar a barreira usual e irrigar a área intersticial periglomerular, o que contribui para a ulterior fibrose (Fig. 13.1E-bc)<sup>35</sup>. Mais, experimentam EMT (transição epitélio-mesênquimal), maquiando o fenótipo<sup>30,32,36</sup> de modo a perderem as características de células epiteliais para assumir as mesenquimais. Da mesma maneira, a lesão determina o recrutamento das PECs metamorfoseando-se de VECs, recapitulando a nefrogênese<sup>37</sup> ao regenerar VECs, convocando progenitores que recobrem a BC (PETs), detentores de marcadores de *stem-cells*, capazes de, se injetadas, reduzir o dano glomerular e a proteinúria<sup>38</sup> e de diferenciar-se em várias linhagens de células glomerulares. Para exemplificar tais considerações, recomenda-se a vista da capa do volume

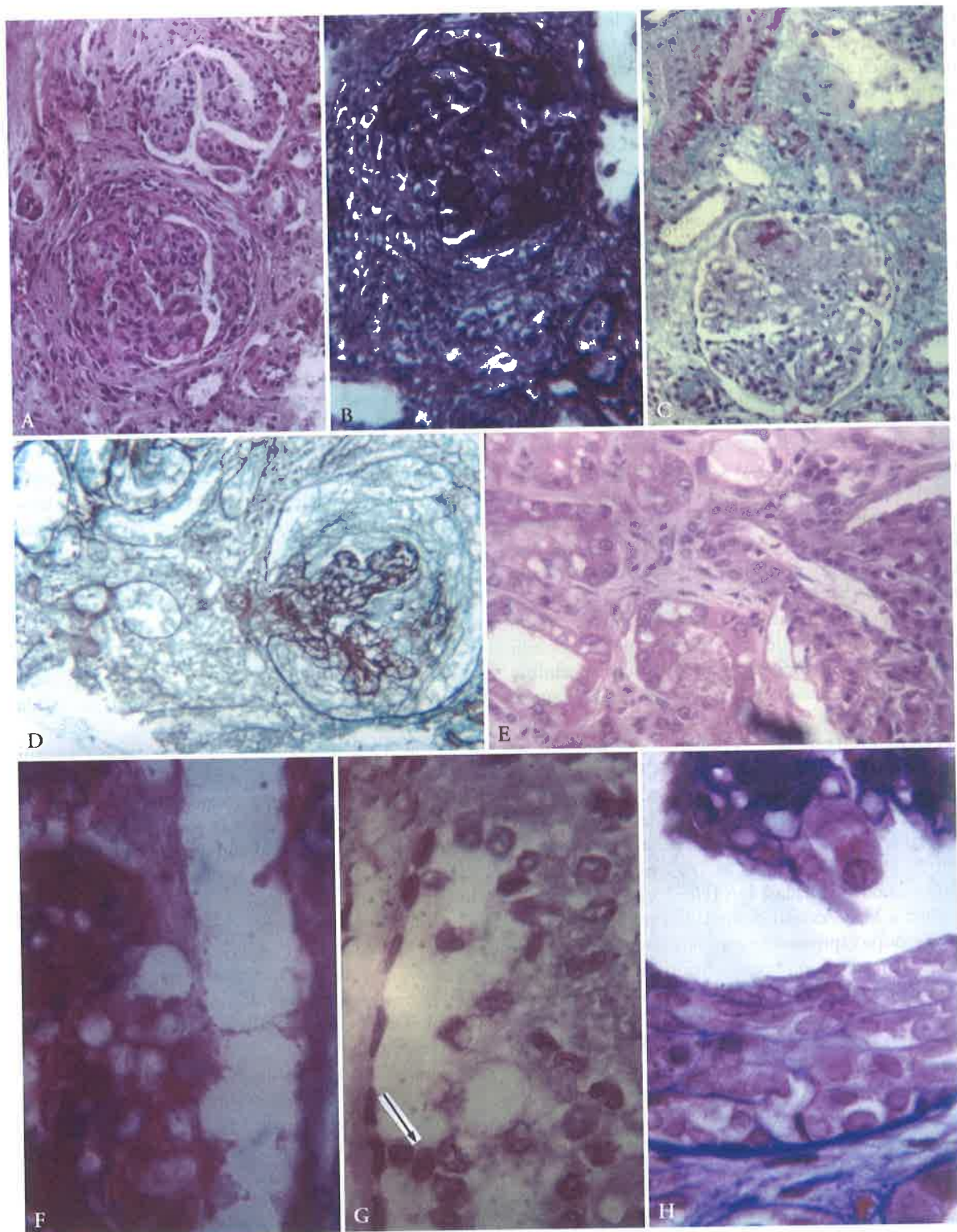
79 (6), 2011 do periódico *Kidney International*, do mês de março 2011, que figura caracteristicamente as ocorrências envolvendo as PECs, no caso, na GESF crescentica. Não avancemos sem mencionar que a paradigmática premissa *epitélio-mesênquima-miofibroblasto* redundando *fibrogênese*, foi recentemente desafiada<sup>38a</sup> pela verificação de que TEPs se vestem de mFB e FB, compartilhando marcadores de epitélio e mesênquima, estes já presentes nas TECs. A fibrose renal poderia, assim, advir de pericitos tanto quanto de EMT. Adicionalmente, convém analisar o borbulhante caldo de mediadores invocado nos danos glomerulares.

Os fatores de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) são um grupo de GFs dotados de complexas funções, o TGF- $\beta$ 1 mediando a EMT e induzindo fibrose (Fig. 13.1Ebc) e o seu receptor (R) expressando-se junto com o GF para o tecido conjuntivo (CTGF) nos crescentes. O CTGF é sintetizado pelas PECs e expressa-se precocemente com relação à participação dos fibroblastos (FB), guardando ação parácrina pró-fibrótica. O fator de crescimento epidérmico (EGF) participa da proliferação celular, da diferenciação e do crescimento celular em conexão com seu receptor<sup>39</sup>; observamos notória positividade do EGF e do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR) em um caso de insuficiência renal aguda/aids com extrema hipopotassemia (Fig. 13.1D), exibindo PECs "ativadas", hipertróficas e células epiteliais tubulares (TEC) exuberantes, com nefropatia vacuolada calipênica.

A actina de músculo liso ( $\alpha$ SMA) das PECs influi na sua transição para miofibroblastos. Os GFs para FB (FGF<sub>1</sub>, FGF<sub>2</sub>) encontram-se, respectivamente, nas TEC e glomerulares, integrando rede parácrina que envolve ambos e seus receptores; atuam promovendo proliferação celular. O PDGF e seu receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) induzem o crescimento dos crescentes promovendo proliferação celular. O PDGF e o PDGFR, ao participarem do incremento dos crescentes, parecem estar ligados com os TGF- $\beta$  e seus receptores<sup>40</sup>. Em conjunto, tais GFs parece, fazem soar os clarins da dissonância que rege a marcha dos crescentes<sup>41,42</sup>.

As PECs e seu substrato estrutural, a membrana basal da BC, constituem boa parte do tecido renal (cerca de 15% das células glomerulares)<sup>43</sup> e estabelecem, entre si, junções constritas, e são dotadas de cílios e microvilosidades; a membrana basal da BC difere da GBM dos capilares glomerulares no seu conteúdo de proteoglicanos (heparana sulfato, laminina, nidogênio e colágeno tipo IV $\alpha$ 5 e IV $\alpha$ 6). A MBG contém apenas colágeno IV $\alpha$ 5<sup>27</sup>. As PECs expressam diferentes categorias de proteínas marcadoras: a) de junção (claudinas, caderina, ZO-1); b) de transcrição (PAX2, PAX8, HNF1b); c) antioxidante, ceruloplasmina; d) filamentos intermediários (CK, desmossomo; vimetina); e) endopeptidases (por exemplo, CALLA/CD10); f) proteínas do diafragma de filtração (podocina, nefrina etc.); g) proteínas associadas à actina (ACTN4, sinaptopodina); h) fatores de crescimento





**Figura 13.2** – A) LES com nefrite crescêntica (PAS) dominada por crescentes fibrocelulares. B) GNRP (tricroômico de Masson) com rupturas na cápsula de Bowman decorrendo tráfego glomerulointerstitial configurando "granulomas" glomerulares. C) Insuficiência renal pós-parto com hipertensão arterial acelerada e microangiopatia trombótica (tricroômico de Gomori) com numerosos trombos fibrinosos em pequenos vasos e nos glomérulos. D) LES com nefrite crescêntica que afetava 100% da BR. No polo vascular nota-se proliferação celular (5ª células?) que se espalha pelo talo mesangiocapilar (impregnação argêntica). E) Hipertensão arterial maligna, verificando-se tubulopatia vacuolar caliopênica e proliferação ao nível do polo vascular que expande as células peripolares pelo talo mesangial (HE). F) NHIV (ver Figura 13.1A), aspecto da imersão (tricroômico de Masson) identificando PECs exuberantes, recobrando os tufo, contendo vacúolos, ligadas à cápsula de Bowman por tênues pontes. G) GNHIV (tricroômico de Masson) exibindo células epiteliais viscerais (VECs) hiperplásticas, hipertróficas e proliferantes (seta), ligando o tufo capilar à cápsula. GNHIV (tricroômico de Masson). H) Cápsula de Bowman íntegra, recoberta por acentuada proliferação crescêntica das PECs; aproxima-se o coroamento dos tufo por VECs exuberantes.



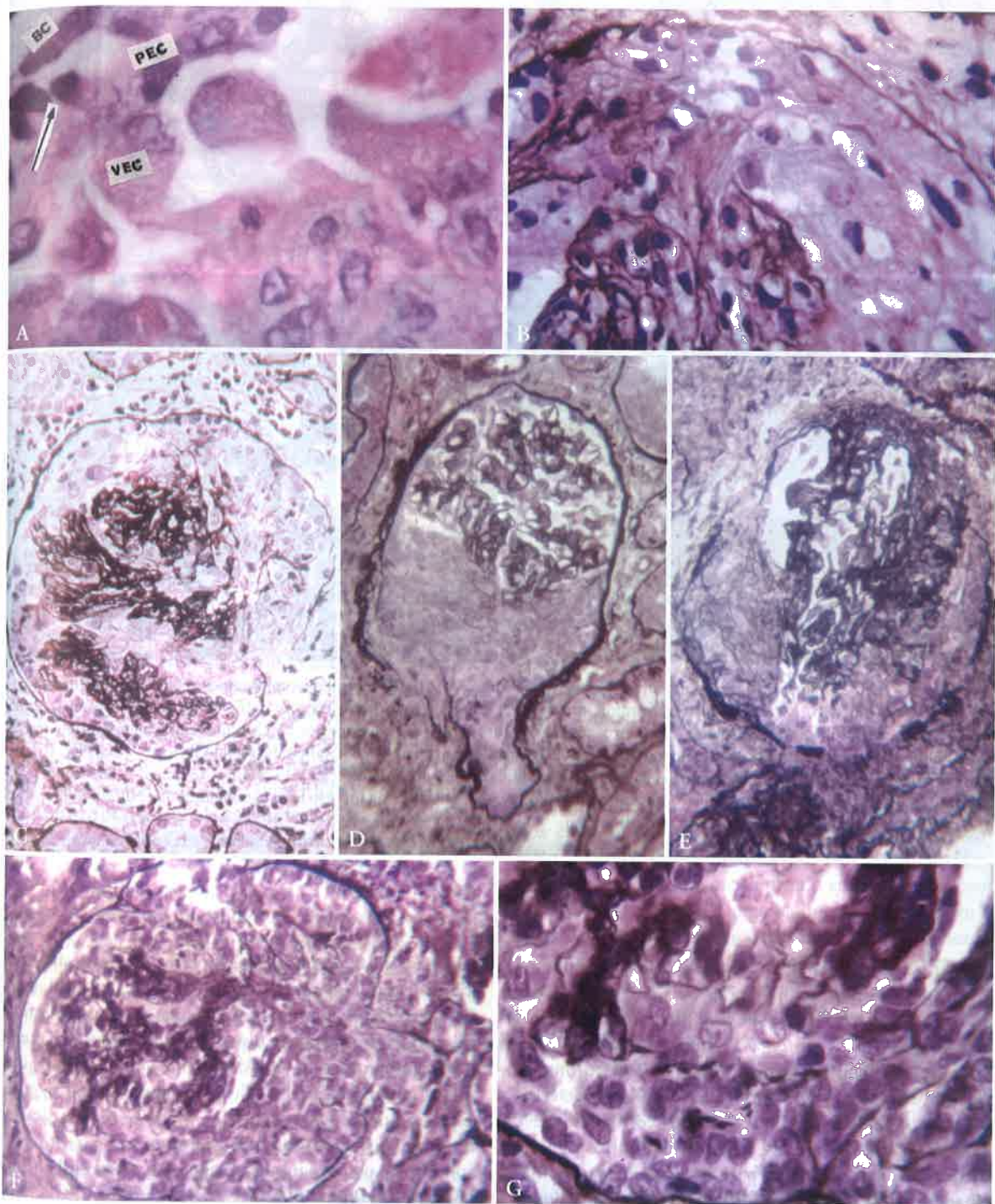


Figura 13.3 – A e C) LES com nefrite crescêntica recente [(C) impregnação argêntica]. No segmento da (A), (HE) observa-se a cápsula de Bowman recoberta por células parietais (PEC) exuberantes e proliferando (seta), entrelaçadas com podócitos (VEC) hipertróficos estabelecendo pontes VEC/PEC. B) LES com nefrite crescêntica (impregnação pela prata). Observa-se segmento do glomérulo com ruptura "vulcânica" do tufo capilar, derramando no espaço de Bowman o crescente, contido pela cápsula ainda conservada. D e E). LES com nefrite crescêntica verificando-se o crescente que, a partir da ruptura do tufo capilar, preenche o espaço de Bowman e mergulha pelo tubo proximal envolvendo as TEC (6<sup>th</sup> células?), (D); em (E) observa-se o aspecto crescêntico com a ruptura das duas barreiras: dos capilares glomerulares e da cápsula de Bowman em diversos pontos (impregnação pela prata). F e G) GNRP com crescentes celulares circunferenciais (HE com impregnação pela prata). Em (F) observa-se o crescente que mergulha (à direita) pelo tubo proximal; em (G) vê-se o segmento glomerular evidenciando múltiplas rupturas das membranas basais das capilares, dando vez ao crescente puramente celular.



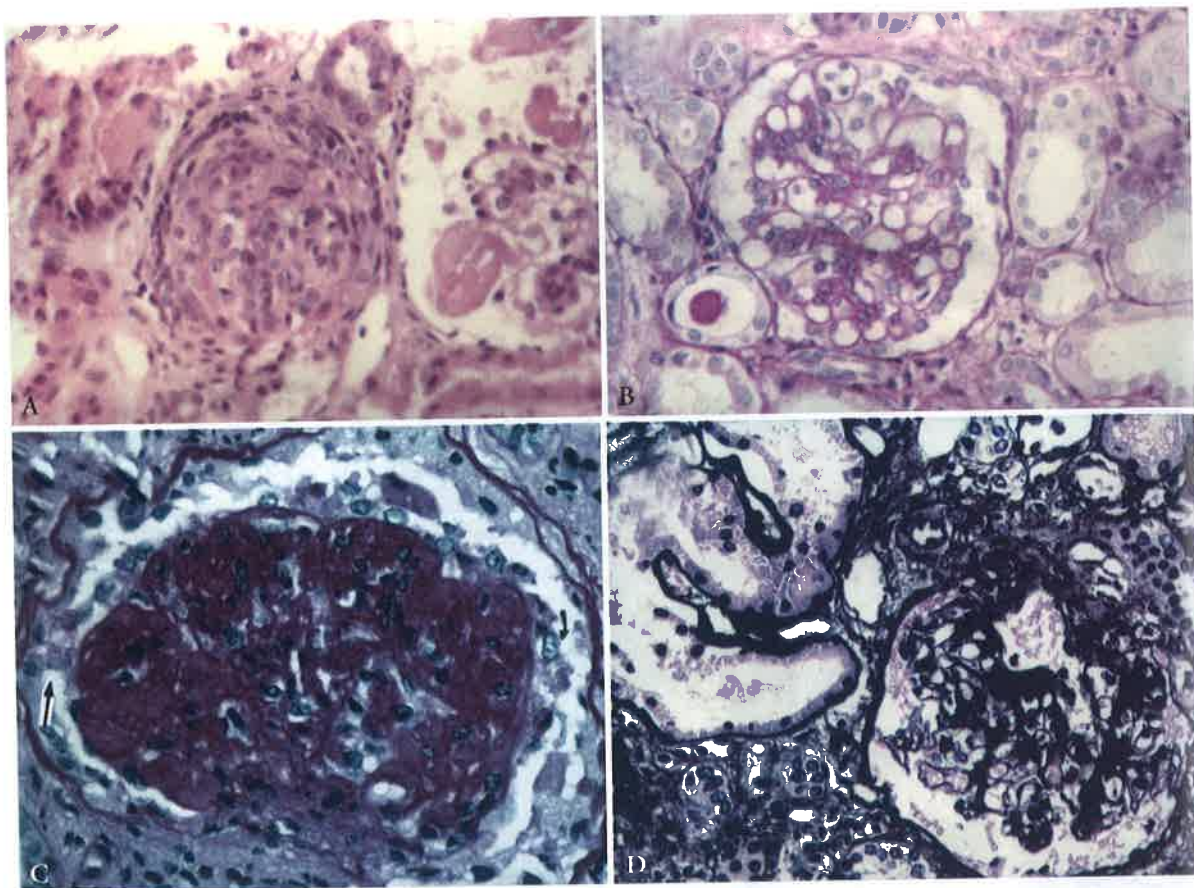


Figura 13.4 – A e B) Criação de 3 meses que sofreu GNR (pauci-imune), (A) HE; seguindo-se ao tratamento com pulso de metilprednisona, teve nova BR (B) PAS, que mostrou rearquitetura de 75% dos glomérulos. C) LES com nefrite difusa com colapso das luzes capilares, marcada proliferação das células e da matriz mesangial; tufo capilares recobertos por VECs exuberantes, algumas (seta curva) com proliferação; revestimento da cápsula para PECs exaltadas, em algumas partes (seta reta) estabelecendo ligações VEC/PEC (tricroômico de Masson). D) Hipertensão arterial acelerada em caso de microangiopatia vinculada ao HIV; verifica-se (prata metenamina) lesão da arteríola aferente que cursa entre células proliferantes no polo vascular, que mergulham pelo leito mesangiocapilar. Notam-se hemácias nas luzes dos capilares glomerular e no espaço do Bowman.

(VEGF, GLEPP-1 etc.); i) proteínas do ciclo celular; j) glicoproteínas (por exemplo, podocalixina), bem listadas por Oshe<sup>27</sup> Bariety<sup>17</sup> *et al*, que já comentamos em textos anteriores<sup>19,19a</sup>. Tais proteínas regulam a proliferação celular e participam das funções das PECs de: proteção, permeabilidade seletiva, varredura, absorção, secreção, transporte celular, mecanossensação, contratilidade e barreira. Na verdade, as PECs constituem uma segunda barreira<sup>27</sup>, depois da MBG, para a passagem de proteínas e para impedir que o FG escape para o interstício periglomerular, como já mencionado. A detecção de proteínas marcadoras celulares e da membrana basal da BC na composição peculiar da textura dos crescentes e das zonas de aderência tufocapsular indica, em definitivo, a participação do complexo BC/BM em numerosas GN.

Convém mencionar mais duas naturezas celulares epiteliais, além das VECs e das PECs, que provavelmente emergirão na doença glomerular; as antes ditas 5<sup>as</sup> e 6<sup>as</sup> células. Uma, no polo urinário, onde as PECs transi-

tam para TEC. Com efeito, Le Hir e Besse-Eschman<sup>26</sup> identificaram no modelo de degeneração tubular na GN crescêntica, hipotrofia das células da junção glomerulotubular ligada com a obstrução tubular pelo crescente mergulhante no PT, possivelmente envolvendo isquemia e transformação das células justapolo urinário, com expressão de CD44 e VCAM-1, além de infiltração intersticial por espargimento; verdadeiro “garrote vil” aplicado no pescoço tubular, esganando as 6<sup>as</sup> células (Fig. 13.3D e F). Outra, no polo vascular, onde as PECs transitam para VECs, também já adiantada com a antiga verificação de Gibson *et al*<sup>16</sup> dos PP, visíveis em 2/3 dos glomérulos normais, que Ryan *et al*<sup>14</sup> chamaram células peripolares, provavelmente imbricadas na regulação do fluxo sanguíneo glomerular, descritas como células de um tipo que mergulham pelo mesângio polar, como cremos haver podido encontrar em casos de hipertensão arterial maligna e GN-LES; são as 5<sup>as</sup> células (Figs. 13.2D; 13.4D).



Então, conquanto não sejam muitas as nefropatias devido a doenças específicas das PECs, estas estão, sem dúvida, envolvidas em numerosas enfermidades, principalmente decorrentes de lesão às VECs, às células mesangiais e endoteliais. O melhor conhecimento da etiogênese, da mediação e do curso nesses casos provavelmente oportunizará medidas terapêuticas eficazes quando rempessiva e oportunamente aplicadas. Por exemplo, o inibidor  $p^{21}$  da ciclinocinase limita a proliferação celular na GN experimental<sup>45</sup>; o  $p^{21}$  é requerido para conservar as VECs maduras e, nas GN, seu desvanecimento reengaja as VECs no ciclo celular, decorrendo proliferação das VECs (Fig. 13.4C). Na GNHIV, a descoberta de inibidores das funções das proteínas virais acessórias<sup>46</sup> pode ocasionar pista para a abordagem terapêutica, que já pudemos tangenciar em texto anterior<sup>47</sup> nesta série.

Wiggins<sup>14</sup>, há 12 anos, analisando a resolução da GN crescêntica, enfatizou o balanço de forças pró e anti-escleróticas. Aludia as células colagenogênicas intersticiais e invocava a sinalização glomérulo/interstício no determinismo das cicatrizes, prognósticas. Hoje, sabe-se que no cerne do diálogo jaz a BC, cuja integridade se liga ao prognóstico (Figs. 13.D e E). Os sopros patogênicos nas duas barreiras (MBG e BC) balizam os estágios na GNRP: a) inflamação na luz capilar (por exemplo, GN pós-estreptocócica); b) ruptura da MBG (Fig. 3.2) com derrame de coágulo proteináceo com fibrina e células, decorrendo EMT no crescente, solúvel com o tratamento tempestivo (por exemplo, GN crescêntica, síndrome de Goodpasture, vasculite ANCA); c) ruptura da BC (Figs. 13.3D e E) ensejando fatores lipídicos e citocinas a ativas células intersticiais, atraindo-as para o espaço periglomerular (linfócitos T, M $\phi$  e FB) onde células *FB-like* assentam palissada que gera cicatriz fibrótica (Fig. 13.2A) (por exemplo, GN anti-MBG) de molde a compreender *o crescente como um granuloma* onde GFs e fatores quimiotáticos provocam divisão celular e depósito cicatricial (Fig. 13.2B).

Nos modelos experimentais, o nível de mRNA procolagênico aumenta pelo 4º dia, antes da elevação da creatinina sérica; as taxas de HO-prolina crescem pelo 7º dia, quando se instala a insuficiência renal, e as cicatrizes fibróticas surgem pelo 14º dia, no curso para a doença renal crônica terminal (DRCT)<sup>48</sup>. As células colagenogênicas (células intersticiais tipo 1), curiosamente, foram identificadas dentro da BC<sup>14</sup> e no tecido adventicial perivascular, principalmente quando se rompe a BC, o que sugeria ter vindo do interstício aproveitando buracos na BC; tais células periadventiciais (VAC), quiçá presentes noutros órgãos, representariam um sistema de defesa ativado por vários estímulos (TGF- $\beta$ , quimiotaxinas para FB, fibronectina etc.), sinalizando: o FG modificado nos túbulos; a via arteriolar aferente, passando pelo endotélio dos capilares peritubulares ao interstício; a drenagem linfática dos glomérulos para o interstício e o trânsito com dano às PECs, extravasando pelos buracos da BC no leito periglomerular (Fig. 13.3D e E). Passou-se então a atribuir ao estrado constituído pela BC papel mais amplo que a simples função de contenção passiva até então acolhido.

De certo, as forças anti-escleróticas (PGE<sub>2</sub>, metaloproteínases etc.) antepõem-se, abrindo caminho para estratégias terapêuticas reversivas, desde que aplicadas precocemente o necessário; foi o que temos podido verificar em vários casos com notáveis recuperações duradouras de casos de GNRP em biópsias renais seriadas<sup>19,19a,49,50,51</sup> (Figs. 13.1E; 13.4A e B). Certos agentes terapêuticos: pulso de glicocorticoides, de ciclofosfamida; anticoagulantes, agentes antiplaquetários, plasmáfese, que temos empregado nos pacientes exemplificados, e outros, como monoclonais anti-CD20 (linfócitos B) e a colchicina, têm sido ministrados com sucesso.

A histopatologia na RPGN<sup>15</sup> permite ver que a ruptura da BC enseja fusões celulares, do crescente com o infiltrado periglomerular, além de no LES<sup>19a</sup> por vezes engendrando *granulomas* que destroem glomérulos (Figs. 13.2A e B), *indicando* que as células colagenogênicas atuam como "piratas" que abordam as naus glomerulares. A natureza destas células tem sido investigada<sup>52</sup>; nos casos cheios de rupturas capsulares a fibrina deposita-se no interstício periglomerular, além de no glomérulo (Fig. 1-6,7,8). O mecanismo de formação dos crescentes tem sido bastante examinado<sup>18,26,29</sup>. O torvelinho das informações mais recentes<sup>26,53,54</sup> tornar-se-ia demasiado extenso revê-lo aqui, já que implicaria discutir numerosas enfermidades.

A comprovação de que as VECs participam ativamente na formação crescêntica experimental e humana<sup>18,26,29</sup> formando pontes entre a MBG e a BC (Figs. 13.2F e G; 13.4C) na GNRP, e mais recentemente na GNHIV<sup>19,47,55</sup>, exibindo marcadores típicos de VECs, que depois se perdem, trouxe à colação a participação das PECs na cena crescêntica, como examinado antes. No caso do LES, as células da junção glomerulotubular, nos crescentes mergulhantes (increscentes)<sup>26</sup> também estão no palco das complexas interações já adiantadas. Nossa análise, embora incompleta<sup>19</sup>, em 5 pacientes com GNRP com crescentes mergulhantes, comparados em 6 casos de GNRP crescêntica não mergulhante, denotou nítido pior prognóstico funcional renal entre aqueles, alentando a ideia de que estejamos a *caminhar* no campo das 6<sup>as</sup> células glomerulares (da junção glomerulotubular) (Figs. 13.3D e E). Fato é que hoje já se admite que as PECs descritas por Gibson<sup>16</sup> no outro polo (vascular), lançando pontes VEC/PEC capazes de orientar a FG diversificada para o interstício, através da via capilar/VEC/PEC/BC, são agentes celulares (em conjunto com as 5<sup>as</sup> células), podócitos parietais, ativos em diversos tipos de GN (GESF, GN-IgA, GNHIV, GNRP etc.).

## COMENTÁRIO DISCUSSIVO

Os *néfrons* deixam dialogar diversas estirpes celulares, endoteliais, epiteliais e mesangiais, onde entram em contato os três setores dos líquidos corporais; área convoluta em que os sistemas biopatológicos se expressam, palestram, ajustam, pactuam e se *enfrentam* nas doenças.

As VECs, já dito, assumem papel distinto, recomendando a leitura de algumas revisões<sup>56,57</sup> que objetam a anatomia molecular do citoesqueleto, o desarranjo podocitário, o diafragma de filtração com seus marcadores, o exame das balsas lipídicas e a gênese da GS. Os volteios na percepção dos mecanismos nefropáticos vêm ensejando anelos, já em parte corporificados, de intentar alenecer, até inverter o curso da GS (por exemplo), bem como as medidas preventivas e protetoras contra os eventos injuriantes. Por exemplo, a expressão dos receptores gama do proliferador ativado dos peroxissomos (PPAR- $\gamma$ ) nas VECs de rins escleróticos conduz a reconhecer que a ativação do PPAR $\gamma$  atenua a GS<sup>58</sup>, sendo que o respectivo agonista é capaz de proteger, ativando o PPAR $\gamma$  *in vivo* com a pioglitazona que é reguladora da apoptose, redutora de infiltração macrofágica e da expressão de PAI.1, fazendo expressar o VEGF.

Durante a glomerulogênese amadurecem os pedicélio e a MBG, organiza-se a FG e diferenciam-se as VECs com seus fatores de transcrição (WT1, LMX1 $\beta$ -capsulina, fator Kreiseer e Mf2); as moléculas de aderência (integrinas, distroglicano); as proteínas do citoesqueleto (sinaptopodina, ACTN4 etc.); moléculas sinalizadoras (VEGF, angiopoietina 1, família Notch2); proteínas de suporte (GLEPP) etc., que são marcadores cuja deleção indentifica nefropatias peculiares<sup>59</sup>. Semelhantemente, dá-se com as PECs; os modelos murinos transgênicos permitem a marcação genética nas linhas celulares imortalizadas<sup>60</sup>, e os constructos de engenharia genética, com a excisão de genes, e a aplicação das técnicas recombinantes Cre-lox-P<sup>61</sup> vem auxiliando neste afã.

Desde há uma década já se verificou<sup>62</sup> que as VECs lançam pontes entre tufos e BC precocemente nas GN crescênticas experimentais, desde do 3<sup>o</sup> até o 10<sup>o</sup> dia, espalhando batedores VEC no campo minado da BC, provocando reação inflamatória das PECs (Figs. 13.1B; 13.2H), neste caso absolvendo os macrófagos da origem dos crescentes, em oposição ao que propusera Gibson<sup>16</sup> dez anos antes. Asano *et al*<sup>61</sup> fizeram coro no grupo de Fogo ao descrever o destino das VECs na GN murina colapsante, marcadas, com a combinação Cre-lox-P, que declinam em número enquanto as PECs, não marcadas, proliferam e migram para os sítios viscerais, desenhando via de dupla mão.

Estas verificações, aparentemente antagonicas, fazem crescer a suspeição de que a diferença, que cremos ser artificial e maniqueia, entre *pseudocrescentes* (formados por VECs) e *crescentes* (formados por PECs) constitui uma visão contestável; faces de uma mesma moeda. Com efeito, temos observado casos de GNHIV (por exemplo) com proliferação no espaço de Bowman indistinguíveis pela microscopia óptica, da proliferação de VECs ou de PECs ou de suas ressustanciações (Fig. 13.1B). A falta, usual, de instrumentos para a dissecação molecular dos (pseudo) crescentes deixa dúvida neste ponto. A observação<sup>61</sup> de perdas de VECs com a progressão da doença sem a transformação em outro tipo celular; com a ocupação do vácuo pelas PECs imigrantes na MBG acusa as PECs de VECs "travestidas".

Na GN colapsante, descrita há três lustros<sup>63</sup>, estabeleceu-se nova modalidade de DRCT, galopante, de difícil resposta ao tratamento. Muitas entidades nosológicas são hoje vinculadas à GNC<sup>64,65</sup>, que patenteia alguns genes suscetibilizadores. Alguns marcadores mostram-se contrarregulados (CALLA, GLEPP-1, podocina, sinaptopodina, WT-1, p27, p57) e outros suprarregulados (ciclina A, D, E, Ki 67, desmina, CK e CD68), oferecendo pista determinística. Tentativas terapêuticas com esteroides, ciclofosfamida, ciclosporina têm decepcionado, conquanto algum alento, nas formas não GNHIV, venha se oferecendo<sup>66,67</sup>. As doenças infecciosas (citomegalovírus – CMV, HIV, HCV, HTLV1, tuberculose, leishmaniose), autoimunes (LES, MCTD etc.), ligadas a malignidades (mieloma múltiplo, leucemias etc.); genéticas, por exposição a drogas (IF $\alpha$ , ácido valproico, pamidronato etc.) e pós-transplante renal vêm sendo deslindadas<sup>65</sup>. O emprego do HAART na GNHIV alcança perto de 40% de lentificação no curso da GNC<sup>64</sup>. Nosso grupo relatou um caso de GNC-LES com melhora transitória recebendo prednisona, ciclofosfamida e fibratos<sup>68</sup>. Mais recentemente, o uso de inibidor de cininase-dependente, ácido retinoico, inibidor da COX2 vem sendo praticado enquanto se desmonta a teia genético-proteica propiciadora. O arrolamento dos dados experimentais e clínicos<sup>64</sup> nesta forma perversa de GESF descreve pseudocrescentes (VEC) que lançam espeques na CB (Fig. 13.4C), onde se veem células PEC<sup>+</sup> para CK e PAX2, sem preterir que células-tronco residentes na BC podem estar na arena<sup>69</sup>. Togel e Westenfelder<sup>69a</sup>, analisando as perspectivas no emprego de células-tronco medulares na lesão renal aguda (já na fase II da investigação clínica), adiantam a expectativa de idêntico protocolo no LES grave. Temos verificado, no campo semeado pelo HIV, casos de GNC que responderam razoavelmente ao tratamento (Figs. 13.1A; 13.2F). Dijkman *et al*<sup>70</sup> informaram que as PECs são as células proliferantes na GNC-HIV e ligadas ao uso de pamidronato, com estudos usando marcadores da proliferação e da textura da matriz produzida.

A GESF tem sido analisada sob os aspectos imuno-histoquímico, microscópico convencional e clínico. Recente estudo imuno-histoquímico<sup>25,71</sup> examinou alentada série com 127 casos de GESF-IgA, 100 de GESF-LRS e 26 de GESF idiopática, mostrando claramente que na GESF-IgA podem ser identificadas as VECs (negativos) e as PECs (CK8 e C2562 positivos), tomando curso a perda dos marcadores VEC, (sinaptopodina, GLEPP-1, nefrina e VEGF), principalmente nos sítios de aderência tufocapsular; as PECs (PAX2 positivo para PCNA) preponderam nas zonas de proliferação celular, perdendo-se nas aderências e imiscuindo-se ao longo do trato aderente, experimentam perda dos marcadores PEC (células indecisas – VEC?, PEC?) e depositam matriz colagênica no tufo esclerosando. Sugere-se que as lesões não diferem daquelas da GESF idiopática<sup>18,72</sup>, entranhando um emaranhado de disfunções das VECs e ações das PECs, afastando-se porém a ideia de desregulação/diferenciação VEC para responsabilizar os agravos pelas



PEC, que se aproximam no embate, sem olvidar a intervenção das linhagens PEC-progenitoras da BC<sup>53,73</sup>, no processo reparador.

Na GESF clássica já se firmara o conceito<sup>53</sup>, em modelos transgênicos, do papel-chave das PECs, proliferativo e formador de matriz, sobre a BC desnudada com as VECs hipertrofiadas (Figs. 13.3A e C). Tanto, corrobora as antigas observações na GESF humana<sup>74,75</sup> de crescentes proteicos e aderências tufocapsulares com proeminência do epitélio parietal. O desnudamento segmentar inicial da BC, seguido de hipertrofia sem devastação nas VECs, com cabeças-de-ponte adesivas e aposição de VECs nas áreas desnudas na BC, decorrendo multiplicação de PECs, a exemplo da Figura 13.2H, ratificando nossa impressão de que VECs e PECs intertrocam posições e, quiçá, funções, no teatro GESF, quem sabe, noutras formas de GN, sem necessitar recorrer a macrófagos irritantes, acordando com os dados experimentais de Dijkman *et al*<sup>22</sup>.

Acumulam-se, pois, as notícias da participação das PECs nas GN humanas, não mais como cordame da liça, mas como protagonistas engajadas, do genoma à filtração. Que estão envolvidas na GESF, o grupo holandês de Dijkman *et al*<sup>22,70</sup> averiguou em pormenor em biopsias renais seriadas na GESF idiopática recorrente, empregando marcações seriadas e reconstrução glomerular tridimensional para examinar: PECs, VECs, mes, end, mFB, matriz extracelular e etiquetas proliferativas; desmonstraram exuberantes marcadores PEC<sup>+</sup>, enquanto feneciam os VEC<sup>+</sup> e Mø<sup>+</sup>, sendo a matriz depositada indistinguível da BC, além de proliferação PEC (CK8<sup>+</sup>); as células proliferantes foram caracterizadas como indistinguíveis daquelas do revestimento da BC, trazendo, mais uma vez, as PECs ao centro da controvérsia e afastando dela as VECs diferenciadas, como acatávamos antes<sup>19</sup>.

Dados de Kihara *et al*<sup>76</sup> e de Nagata<sup>31</sup> *et al* já indicavam que as PECs participavam da lesão na GESF, embora patrocinassem que cobriam os capilares secundariamente ao desnudamento pela podocitopenia por destacamento. Ao contrário, Dijkman *et al*<sup>22,70</sup> verificaram que as PECs reatapetam as VECs recobrimo-as, ou estabelecendo contatos incógnitos entre VECs e PECs ativadas num *en se bouscouillant* nas zonas despidas da BC (Fig. 3-1).

Diversamente da GESF-HIV, que exhibe colapso global com formação de aderências (Fig. 13.2F), a apuração do papel das PECs não exclui o entendimento anterior, de que é a lesão às VECs que dá início à proteinúria, embora desafie a explicação corriqueira da dediferenciação com proliferação podocitária. Firma-se assim a imagem das PECs como símbolo da lesão na GESF.

Mencionemos brevemente o mecanismo das cicatrizes renais lembrando que a GS deflui da plasticidade das células glomerulares respondendo à lesão. As células endoteliais adquirem nova roupagem fenotípica, procoagulante, inflamatória e mitogênica<sup>77</sup>, que convida leucócitos, plaquetas, expressa receptores e espargue citocinas e cascatas biopatogênicas. As células mesangiais transdiferenciam-se

de mesangiócitos em mesangioblastos contráteis e proliferantes<sup>78</sup> (Fig. 13.4C), irritados, exprimindo novel fenótipo embrionário que oferece  $\alpha$ SMA, CD34 e depósito espúrio de colágeno, mais novo EMT, no embalo da GS movida a cinases, sinalização TGF- $\beta$ /Smad, produção de CTGF etc. As células epiteliais também envergam fenótipo mesenquimal/embrionário, perdem os marcadores próprios e experimentam transdiferenciação epitélio-mesenquimal (EMT) com perda da polaridade. Sem deslembrar que a plasticidade das células glomerulares encerra possível imigração de progenitores hematopoiéticos pluripotentes<sup>79</sup> no mesângio normal e patológico. Cerca de 12% das células repopulantes provêm da medula óssea sob o influxo dos PDGF e bFGF e também participam da varredura das cicatrizes de GS na GN-IgA experimental<sup>80</sup> o que abre a expectativa para o tratamento de nefropatias com o transplante de medula óssea. Do mesmo modo, interagem as células epiteliais tubulares (TEC) e os fibroblastos (FB) com as células infiltrantes linfocitárias e monocitárias na produção das cicatrizes tubulointersticiais. Também TECs e FBs são plásticas e transdiferenciam-se (EMT e FBMT) sob a ação de GFs, adquirindo a função de mFB; expostas aos produtos avançados da glicosilação (AGEs), suprarregulam a síntese de TGF- $\beta$  e induzem EMT, de sorte que anticorpos contra receptores de AGEs (RAGEs) ou contra TGF- $\beta$ , ou dispensadores de ligações cruzadas das AGEs, são capazes de impedir a EMT<sup>81</sup>.

No caso das TECs, tornam-se alongadas, despolarizadas, exibindo filamentos de actina, prova de regressão do epitélio a mesênquima embrionário; tais mFB migram para enfrentar a agressão e colaboram para a fibrose tubulointersticial. As modificações na estrutura da BM tubular cooperam; a suprarregulação de TGF- $\beta$  e a produção de FGF2 (promotor de metaloproteinases) são pró-fibróticas, mas o fator de crescimento do hepatócito (HGF) tem potencial antifibrótico<sup>82</sup>. Outra busca terapêutica jaz na aplicação do domínio  $\alpha$ 1NC1 recombinante do colágeno IV<sup>83</sup>, que inibe a organização do colágeno IV e produz TGF- $\beta$ 1, moderador da EMT e do depósito do colágeno IV, estabilizador de membranas; outros estímulos (por exemplo, proteínas e glicose, usuais na nefropatia diabética) liberam TGF- $\beta$ 1 pelas TECs, razão da fibrose tubulointersticial; ainda, a apoptose das TEC mostra-se pró-fibrótica, enquanto a apoptose das mFB mostra-se antifibrótica.

Nessas considerações vale incluir a esperança que se oferece com o conhecimento do sistema de confidências silenciosas representada pelas células talomesenquimais. Aquelas, tronco-embriônico, pluripotentes, sobre que recaem estudos clínicos, já adiantados, provavelmente aplicáveis na insuficiência renal aguda, no transplante renal e, talvez, num futuro contingente, nas GN. Trata-se de células de linhagem não hematopoiética (MSC) da medula óssea do adulto. Também residentes em outros tecidos; têm propriedades imunossupressoras, não imunogênicas, capazes de suprimir efeitos das células T, B e NK, dotadas do potencial de se diferenciar em vários te-

cidos, que participam do reparo<sup>84</sup> e da regeneração teciduais. Pelas propriedades imunorreguladoras e regenerativas têm sido admitidas como *renotróficas* na insuficiência renal aguda e testadas em modelos de doença renal crônica.

Apesar dos abalos na tese da podocitopenia como fulcro para a DRCT, é fato que da perda de 20 a 40% das VECs resulta GS (Fig. 13.1Ec) e da perda de mais de 60% resulta GS global. Tal conduziu a desejar repor as VECs extraviadas ou vacilantes, à vista da incapacidade de se dividirem as remanescentes. O recurso aos progenitores residentes tem sido lançado<sup>85,86</sup>. As MSC (CD4+) e as células-tronco hematopoiéticas (CD133+) têm sido investigadas e um subgrupo mostra-se capaz de regenerar TECs e outras partes do néfron<sup>87</sup>, originadas na BC e contíguas com as TECs e as VECs na área peripolar (as eventuais 6<sup>as</sup> e 5<sup>as</sup> células). Trata-se de uma população PEC progenitora hierarquizada precisamente disposta na BC do homem com propriedades desdiferenciativas e regenerativas de TECs e VECs, respectivamente.

Estudos experimentais<sup>88</sup> mostram que as células-tronco mesenquimais (MSC) provenientes dos rins diferenciam-se em células endoteliais e musculares lisas e contribuem para a angiogênese e reparo endotelial em rins isquêmicos; que são renoprotetoras e renorregeneradoras. Mais, que células-tronco de rins embrionários são progenitores multipotentes, capazes de reconstituir estruturas renais tridimensionais em cultura, coisa próxima da geração e da manipulação de diversas linhagens de células renais, produtora de TECs e de VECs<sup>89</sup>.

Aquelas células mais diferenciadas localizadas na zona peripolar vascular (CD133-, CD24- e PDX+) tendem a comportar-se como podócitos (parietais). A população intermediária (CD133+, CD24+, PDX+), semidiferenciada, é fonte de VECs. Aquelas indiferenciadas, localizadas na zona peripolar urinária (CD133+, CD24+, PDX-) regeneram TECs e VECs<sup>90</sup>. Em conjunto, tais progenitores não diferenciados podem proliferar desordenadamente como PECs (CD133+, CD24+) geradoras de crescentes nas GN graves<sup>53,54,62</sup>. Eis o encaixo para regenerar VECs e TECs a partir dos progenitores bipotentes deste sistema *renopoiético*, embora os resultados experimentais indiquem que tão só as células CD133+, CD24+ e PDX- são fontes redutoras da proteinúria<sup>85</sup>, enquanto células medulares não têm mostrado resultados favoráveis<sup>85,86,91</sup>.

*Então, o caminho da devastação dos néfrons nas glomerulopatias, conhecida a pujança da "PECpatia", não pretere nem a desregulação fenotípica, nem o componente inflamatório<sup>92</sup> e jaz no nicho das pontes que emaranham VECs e PECs nas tranças entre a MBG e a BC, num círculo vicioso que abarrotta os glomerulos de hipertensão, hiperfiltração, hipertrofia e, ao mesmo tempo, inflama e fibrosa o néfron a partir da proteinúria.* Nesta paisagem incumbe ao investigador perscrutar vias terapêuticas exequíveis, e ao clínico prático, o exercício *meden agan* (sem excessos), para limitar a cicatrização e restaurar a depreção glomerular instalada, *maxime* com os crescentes, senão reesculpindo aqueles já arruinados, procurando serenar o curso

da lesão ou suspendê-lo na maior porcentagem possível de *néfrons*, protegendo e deixando reflorar os glomerulos ainda não lesionados (Fig. 13.4A e B).

Com efeito, sabe-se que o diagnóstico precoce, auxiliado pela biópsia renal, nas GNs crescentes, permite endereçar "balas mágicas" a alvos propícios (linfócitos, macrófagos, fibroblastos, fibrinogênio etc.) antes que terminem em fibrócitos, intentando poupar o terreno são e, na medida do possível, repavimentar estruturas abaladas refundíveis (Fig. 13.4A e B). Em estudos experimentais e clínicos com biópsias de rins isto tem sido verificado<sup>92-95</sup>, mostrando que é possível *atalhar* o trânsito de MØ e FB entre os crescentes e o interstício, *amainar* a transformação de VECs em FB<sup>96</sup> e *demolir* as pontes que conectam o mesângio com o interstício<sup>97</sup> nas GNs hostis.

Subproduto de tantas avenças no leito glomerular é a excreção com a urina de células esfalfadas na devastação das GNs. VECs são excretadas, viáveis, em diversas nefroses e na GN experimental<sup>98</sup>. A lesão enseja perda duradoura das VECs com fenótipo alterado; RNAm de podocina e de nefrina são detectados nas VECs excretadas precocemente nas GNs experimentais, e um segundo pico excreta VECs podocina/nefrina; nas nefrites humanas a lesão glomerular cursa com aumento da relação podocina/aquaporina 2 e nefrina/aquaporina 2<sup>99</sup>. Também o RNAm da podocina urinária é elevado na GS diabética<sup>100</sup>. Na GN-IgA, no LES, na GESF<sup>101,102</sup> detectam-se VECs, PD+, a podocalixina\* indicando que, talvez, as células excretadas sejam podócitos parietais que Bariety *et al*<sup>17</sup> descrevem em rins normais, ou, talvez, trate-se de VECs convertidas em PECs. Releva mencionar que PECs têm sido identificadas na urina como marcador nas glomerulopatias<sup>103</sup> em casos de GESF, GNM e GNMP, ao contrário do que se dá nos casos de lesão mínima; são excretadas numerosas VECs e PECs (100% PDC\* e 50% CK\*) viáveis. A rigor tanto pode significar mais do que atividade da doença, até alguma trajetória regenerativa.

As PECs, reconhece-se<sup>90</sup>, regeneram VECs migrando para os tufo capilares num fluxo compensatório do *wear and tear* podocitário<sup>37,104</sup>. Aliás, sabe-se que na DRCT as PECs proliferam e hiperplasiam e exibem marcadores embrionários, sendo, quem sabe (?), manifestação de alguma tentativa míope de resistência das células progenitoras<sup>90</sup>. São estes alguns argumentos em favor de uma possível recolonização com VECs, ou "pseudo-VEC", a exemplo do que ocorre com as TECs na necrose tubular aguda. O alistamento de VECs entre as PECs nos camundongos jovens estabelece uma eventual situação de "células epiteliais recrutadas", transicionais, acantonadas no talo do polo vascular como podócitos parietais (VPECs) (Figs. 13.2D; 13.4D) de vocação migratória, aprestáveis para repor o contingente VEC assolado nas GNs agressivas. A propósito, os dados experimentais de Smeets *et al*<sup>54</sup> confirmam que as PECs são os principais componentes da bateria celular que orchestra esta verdadeira sinfonia biopatológica, onde são frequentes as dissonân-

cias que terminam na GS e na fibrose da DRCT; isto tanto nas GNc, quanto nas GESF, quanto nas GN crescentes. O amplo campo clínico aguarda, ansioso, o refinamento dos instrumentos para soar harmonia nos coretos glomerulares.

Riscos e benefícios das MSC nas GNs foram revisados recentemente<sup>104</sup>, sendo controversos os efeitos nos modelos experimentais, embora o transplante de medula óssea pareça capaz de melhorar o curso num modelo de GN crônica. Existe o relato de um caso clínico de LES grave que recebeu a injeção intrarrenal de células-tronco periféricas autólogas ocasionando a formação de massas sólidas renais e extrarrenais tumorais mielo e angiomieloproliferativas<sup>104a</sup>. Em suma, as MSCs parecem fonte de fatores protetores parácrinos, havendo os riscos de ocorrer mau diferenciação em adipócitos e da tumorigênese pró-angiogênica.

Demais, o córtex renal contém células dentríticas (DC) mieloides e plasmocíticas, no interstício, que aumentam em número nos casos de GN-IgA e rejeição ao transplante (TR)<sup>105</sup>. Relata-se<sup>106</sup> nova alça de *feedback* glomerulotubular, formada por linfócitos e DCs em que a filtração de proteínas se oferece às TECs, que as degradam e ofertam às DCs que as processam estabelecendo um círculo vicioso que amplifica a lesão inicial em uma segunda onda que conduz à doença renal crônica terminal (DRCT).

As células hematopoiéticas e as estromais medulares remodelam o tapete tubulointersticial em concerto com os FBs intersticiais, quiescentes, os pericitos adventiciais as TECs, as células mesangiais e as VECs, fazendo remendos fibróticos que também recorrem ao potencial de células progenitoras adultas<sup>107</sup>.

A moldagem nos blocos crescentes/colapsantes, mais a blindagem na rearquitetura, oferecem a edificação nosológica na qual os cinzeis terapêuticos procuram fincar marcas aperfeiçoadoras. Diversas já foram mencionadas no correr deste texto. Há outras, muitas, das quais listamos algumas:

- A intervenção inibitória nos *Smads*, ativados pelos GFs, pode impedir a EMT fibrogênica<sup>108</sup>.
- O suposto papel das células hematopoiéticas<sup>109</sup> oferece eventual atalho.
- Na GN-IgA<sup>110</sup>, igualmente, a resolução foi invocada.
- A natureza complexa das interações genéticas e imunes, nos modelos e no homem<sup>111</sup> tem ensejado trilhas terapêuticas abordando a tolerância, a resposta imune, a imunidade humoral e a celular, a regulação das células parenquimatosas renais etc.
- Na púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), a infusão da proteína recombinante ADAMTS13 ou a geneterapia repondo a enzima carente<sup>112</sup> oferecem expectativa bem fundada.
- Os inibidores do receptor de CCR2 de quimiocina (uso oral) previnem a GS e a DRCT no diabetes tipo 2<sup>113</sup>.

Como a maioria das enfermidades que levam à DRCT nasce nos glomérulos e cursa com proteinúria,

convém mencionar a expectativa da descoberta de drogas VEC-específicas, que se funda na identificação das vias moleculares convocadas e na estratégia para a oferta das drogas. Receptores transmembrana, canais iônicos, GFs e proteases, vêm sendo decantados neste esforço, perfurado por Mundel e Reiser<sup>115</sup> Reise *et al*<sup>116</sup>. Seguem algumas tentativas terapêuticas:

- Transferência de plasmídios de proteínas promotoras de VECs.
- Miministração de proteínas substitutas, capturáveis pelas VECs.
- Uso de RNA de pequenos nucleotídeos deletados/esgotados.
- Emprego de pequenas moléculas modulatórias das VECs.
- O inibidor de integrina  $\alpha v \beta 3$ , suprarregulado, é utilizável nas nefroses.
- O inibidor da calcineurina (ciclosporina) estabiliza a sinaptopodina e reduz a proteinúria por ação anticatapsina.
- Os glicocorticoides, os bloqueadores de receptores da angiotensina e os inibidores de enzima de conversão da angiotensina têm ação direta também nas VECs, além das suas ações mais conhecidas.
- Um monoclonal (bevacizumabe), anti-VEGF, protege o endotélio na microangiopatia trombótica e na pré-eclâmpsia/eclâmpsia (Fig. 13.2C), enquanto a superexpressão de VEGF é lesiva na GN diabética experimental.
- O ativador do receptor do plasminogênio (urocinase) é útil na GESF e na nefropatia diabética.
- Um receptor da FLA2 do tipo M é aplicável na GN membranosa (GNM).
- Peptídios capazes de penetrar células<sup>114</sup> comportam-se como mensageiros de proteínas para a maquinaria celular, para a endocitose de imunoglobulinas e albumina.
- A cloroquina, antirreceptor *Toll-Like 9*, e as estatinas antirreceptor *Toll-Like 4*, reorganizam o citoesqueleto, sendo úteis na nefrite do LES induzindo a expressão de B7-1 na superfície dos linfócitos B. A cloroquina aumenta o fluxo sanguíneo renal, a filtração glomerular e a natriúria, atuando nos receptores *Toll-Like* que ativam fatores de transcrição e liberam CKs produzindo fibrose; reduz a proteinúria da infiltração leucocitária intersticial<sup>117</sup>.
- O HGF evidencia-se capaz de sinalizar melhora da lesão das VECs<sup>118</sup> como antiproteinúrico e antifibrótico.
- O triplotide (componente de planta medicinal)<sup>119</sup> mostra-se anti-inflamatório, antiproteinúrico e imunossupressor, que melhora a GNM.

O agonista para o receptor da adenosina ( $A_{2A}R$ ), gerando adenosina livre extracelular, mostra-se potente anti-inflamatório, redutor da infiltração por  $M\phi$ , antiproteinúrico e antifibrótico na nefrite nefrotóxica murina<sup>120</sup>.



O polifenol epigallocatequina 3-galato, componente do "chá verde", mostra impressionantes propriedades nefroprotetoras anti-inflamatórias e antioxidantes na nefrite murina imunomediada<sup>120a</sup>.

Não cessam as novas técnicas de deixar entrever a biologia das PECs e VECs; o reconhecimento do funcionamento do ciclo celular traz, a cada dia, informações sobre as cinases envolvidas<sup>121</sup>. Uma cinase ciclina dependente (Cdk5) é regulada por um ativador (p35) não ciclina; esta controla a sobrevivência das VECs, exprimindo Bcl-2, protegendo-as contra a apoptose. A *revolução epigenética* reconhece defeitos na metilação do DNA capazes de modificar a expressão e a função cromossômica, silenciando ou estimulando genes que medeiam o estresse oxidativo, a inflamação e a hiper-homocisteinemia; o uso de folatos e inibidores de metilação do DNA pode mitigar o curso de nefropatias crônicas, ou de vasculites ANCA<sup>+</sup>, ou de síndrome mielodisplásica, por mecanismos ultragenéticos<sup>122,123</sup>, como, por exemplo, silenciando genes de autoantígenos.

## PONDERAÇÃO FINAL

Desejável tornar a René Descartes para acomodar as conquistas, inegáveis e cornucópicas, que jorram da investigação, à peneira da prática clínica cotidiana na limitação da condução do espírito pelas balizas do *Método*. Percebemos que o caminho da compreensão encontra resistência no ordenamento das ferramentas da investigação. Cada grupo de pesquisadores tende a focalizar seu convencimento pelos resultados alcançados com seus meios. Resultados de outros grupos, com metodologia diferente, fornecem dados por vezes discrepantes, mas que não são, em absoluto, antagônicos.

*Nihil novi sub solem...* (Eccles. cap. I, v.10). Quando iniciamos a prática nas enfermarias, há meio século, era rotina aplicar doses vigorosas de cálcio por via intravenosa e testosterona por via intramuscular para proteger contra a hiperpotassemia na insuficiência renal aguda, prática, depois do advento da diálise, abandonada, embora por nós conservada (em relação aos anabolizantes) por mais tempo que o estabelecido nos tirânicos *guidelines*, por questão de fé... Agora ressurgem a discussão com a evidência de que VECs são alvo para testosterona e estradiol-17 $\beta$ , com efeitos opostos, sendo que o estradiol parece prevenir a apoptose que a testosterona induz<sup>124</sup>. Pode tratar-se da pista para saber porque as principais GNs prevalecem no sexo masculino. Na verdade, há estudo experimental<sup>125</sup> que mostra que os androgênios inibem a expressão de proteínas transportadoras de cálcio independente da vitamina D, dos estrogênios, e do PTH, acrescentando caminho para examinar a maior tendência à GS no sexo masculino. A eventual utilização de hormônios sexuais no tratamento das GNs humanas espera a sedimentação da experiência clínica. Quanto ao estímulo dos receptores sensíveis ao cálcio, provido por agentes calcimiméticos, existem dados experimentais<sup>126</sup> que indicam estabilização do citoesqueleto podocitário, aproveitável na prevenção e no tratamento das glomerulopatias.

Quanto à *questão VEC x PEC*, protagonistas das relações histopatológicas, provavelmente umas e outras, além de outros agentes celulares, têm lugar nos crescentes.

As aproximações pictóricas que inserimos à guisa de ilustrações provêm de estudos rotineiros, no microscópio óptico, empregando colorações convencionais, coligadas pelos clínicos com o socorro de **anatomopatologistas**, em serviços assistenciais que têm albergado programas de especialização há mais de três décadas. O primeiro (Alberto Marcelo Leite) e um dos mais recentes (André Gouvêa) graduados, colaborando efetivamente no texto, são coautores, representando as duas centenas de outros, alunos e residentes. Nossos métodos são restritos, talvez toscos, embora aqueles usuais. As sugestões porventura ousadas, quiçá conjecturais, não resistiriam ao bisturi de crítica severa; servirão, talvez, de estímulo para novos clínicos, estudiosos mais competentes e mais bem aparelhados.

Contribuíram no cuidado aos pacientes objeto das ilustrações os Drs.: Carlos Alberto Basílio de Oliveira, E. Toledo Piza, Francisco Fialho, Maria Lucia Caldas, Mario Teixeira e Suzanne Marinho (anatomopatologistas), e: A. Marcelo Leite, Aloisio de Sousa F<sup>o</sup>, A. C. Lopes Barbosa, A.C. Falcão Nery, André Gouvêa, Eugenio Pacelle Q. Madeira, Francisco J. F. de Magalhães F<sup>o</sup>, Freddy D. P. Robles, G. Santoro Lopes, H. N. Costa Pereira, J. G. Roberto, João Luiz F. Costa, Luiz Paulo J. Marques, Lygia Maria S. F. Vieira, Maria Elizabeth N. Gomes, Maria de Fátima R. Freitas, Mario Meyer R. Fernandes, Marize Freitas, Nilton A. da Silva, Otacilio V. Mourão, Pedro J. M. Patrício F<sup>o</sup>, Pedro Paulo M. Carneiro, Ricardo A. Faria, Rivaldo P. dos Santos, Rosa M. P. Moreira, Sylvia Maciel, Sylvia Q. Pereira, Tania M. Mariné e V. Mendonça Lemos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amico L, Fazio R, Osterloh A, Vedral V. Entanglement in many body systems. *Modern Physics* 2008; 80: 517-576.
2. Vedral V. A vida em um mundo quântico. *Sci Amer* 2011; 10: 30-35.
3. Ham AW. *Histologia*, 2ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1956, pp 741-748.
4. McManus JFA (ed). *Medical Diseases of the Kidney*. Lea & Febiger: Philadelphia, 1950.
5. Bell ET (ed). *Renal Diseases*. Lea & Febiger: Philadelphia, 1946, pp 14.
6. Smith HW (ed). *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*, Oxford Univ. Press: New York, 1955, pp 5.
7. Varela ME (ed). *Nefropatias*, 14ª ed. El Ateneo: São Paulo, 1958.
8. Michael AF, Nevins TE, Raij L et al. Macromolecular transport in the glomerulus: studies of the mesangium and epithelium in vivo and in vitro. In Wilson CB (ed). *Immunologic Mechanisms of Renal Disease*. Churchill Livingstone: New York, 1979, pp 167-213.
9. Zimmerman KW. Über den bau des glomerulus der saugerniere weitare Mitteilanger. *Z Mikr Anat Forsch*. 1933; 32: 176.
10. Farquhar MG, Wissing SL, Palade GE. Glomerular permeability I. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall. *J Exp Med* 1961; 113: 47-66.
11. Latta H, Maunsbach AB, Madden SC. The centrolobular region of the renal glomerular studied by electronic microscopy. *Ultrastruct Res* 1960; 4: 455-472.
12. West CD. Membranoproliferative hypocomplementemic glomerulonephritis. *Nephron* 1968; 11: 134-146.

13. Gotoff SP, Fellers. FX, Vauter GF *et al.* The  $\beta$ 1C globulin in childhood nephritic syndrome. Laboratory diagnosis of a Progressive glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1965; 273: 524-529.
14. Wiggins RC. Rapidly progressive glomerulonephritis: resolution and scarring. In Pusey C, Rees A (eds). *Rapidly Progressive Glomerulonephritis*. Oxford Med Publ: Oxford. 1998, pp 43-58.
15. Ferrario F, Rastaldi MP. Pathology of RPGN. In *Rapidly Progressive Glomerulonephritis*. Oxford Med Publ: Oxford. 1999, pp 59-107.
- 15a. Atkins RC, Holdsworth SR, Glasgow EF, Mathews FE. The macrophage in human rapidly progressive glomerulonephritis. *Lancet* 1976; 1: 830-832.
16. Gibson IW, Dowie I, Dowie TT *et al.* The parietal podocytes: A Study of the vascular pole of the human glomerulus. *Kidney Int* 1992; 41: 211-214.
17. Bariety I, Mander C, Hill GS, Bruneval P. Parietal podocytes in normal human glomeruli. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2770-2780.
18. Bariety J, Bruneval P, Meyrier A *et al.* Podocyte involvement in human immune crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2005; 68: 1109-1119.
19. Santos OR, Gouvea A, Oliveira CAB. Podocitopatias: patogênese e exame clinicopatológico. In Cruz J, Cruz HMM, Kirsztajn GM e Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia 10*. Sarvier: São Paulo. 2008, pp 196-205.
- 19a. Santos OR, Marques LPJ, Costa Pereira HN. Glomerulonefrite rapidamente progressiva crescência no LES. In Cruz J, Cruz HMM e Barros RJ (eds). *Atualidades em Nefrologia 9*. Sarvier: São Paulo, 2006, pp 155-167.
20. Barisoni L, Bruggeman LA, Mundel P *et al.* Epithelial dedifferentiation in transgenic model of HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 173-181.
21. Chung J, Habib R, White J. Pathology of the nephrotic syndrome in children. A report of the International Study of Kidney Diseases in Children. *Lancet* 1970; 1: 1299-1302.
22. Dijkman H, Smeets Bm, van der Laak J *et al.* The parietal epithelial cell is crucially involved in human idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2005; 68: 1562-1572.
23. Kriz W, Lemley K. The role of the podocyte in glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 489-497.
24. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennete JC. Pathological classification of focal segmentar glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kid Dis* 2004; 43: 368-382.
25. Hill GS, El Karoui E, Karras A *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progressive of IgA Nephropathy I. Immunohistochemical studies. *Kidney Int* 2010; 79: 635-642.
26. Le Hir M, Besse-Eschmann V. A novel mechanisms for nephron loss in a murine model of crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003; 63: 591-599.
27. Ohse T, Pippin JW, Chang AM *et al.* The enigmatic parietal epithelial cell is finally getting noticed: a review. *Kidney Int* 2011; 79: 1225-1238.
28. Friden V, Overland E, Tenstad O *et al.* The glomerular endothelial cell coat is essential for glomerular filtration. *Kidney Int* 2011; 79: 1322-1330.
29. Moeller MJ, Soofi A, Hartmann A *et al.* Podocyte propulate cellular crescents in a murine model of inflammatory glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 61-67.
30. 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.
31. Nagata M, Horita S, Shu Y *et al.* Phenotypic characteristics and cyclin-dependent kinase inhibitors repression in hyperplastic epithelial pathology in idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Lab Invest* 2000; 80: 869-880.
32. Bariety J, Hill GS, Mandet C *et al.* Glomerular epithelial-mesenchymal transdifferentiation in pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1777-1784.
33. Suzuki T, Matsusaka T, Nakayama M *et al.* Genetic podocyte lineage reveals progressive podocytopenia with parietal cell hyperplasia in a murine model of cellular/collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2009; 174: 1675-1682.
34. Smeets B, Te Loeke NA, Dijkman HB *et al.* The parietal epithelial cell: a key player in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis in Thy-1.1 transgenic mice. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 928-939.
35. Kriz W, Hartmann I, Hosser H *et al.* Tracer studies in the rat demonstrate misdirected filtration and peritubular filtrate spreading in nephrons with segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 496-506.
36. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 131-142.
37. Appel D, Kershaw DB, Smeets B *et al.* Recruitment of podocytes from glomerular parietal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 333-343.
38. Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML *et al.* Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 322-332.
- 38a. Quaggin SE, Kopus A. Scar wans: Mapping the fact of epithelial mesenchymal myofibroblast transition. *Kidney Int* 2011; 80: 41-50.
39. Nakopoulou L, Stefanaki K, Boletis J *et al.* Immunohistochemical study of epidermal growth factor receptor (EGFR) in various types of renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 764-769.
40. Fujigaki Y, Sun DF, Fujimoto T *et al.* Cytokines and cell cycle regulation in the fibrous progression of crescent formation in antiglomerular basement membrane nephritis of WKY rats. *Virchows Arch* 2001; 439: 35-45.
41. Ito Y, Goldschmeding R, Bende R *et al.* Kinetics of connective tissue growth factor expression during experimental proliferative glomerulonephritis. *J Am Nephrol* 2011; 12: 472-484.
42. Floege J, Hudkins KL, Eitner F *et al.* Localization of fibroblast growth factor-2 (basic FGF) and FGF receptor-1 in adult human kidney. *Kidney Int* 1999; 56: 883-897.
43. Bertram JE, Soosaipillai MC, Ricardo SD *et al.* Total numbers of glomeruli and individual glomerular cell types in the normal rat kidney. *Cell Tissue Res* 1992; 270: 37-45.
44. Ryan GB, Coghlan JP, Scoggins BA. The granulated peripolar epithelial cell: a potential secretory component of the renal juxtaglomerular complex. *Nature* 1979; 277: 655-656.
45. Kim Y-G, Alpers CE, Brugarolas J *et al.* The cyclin kinase inhibitor p<sup>21</sup> cipl/waf 1 limits glomerular epithelial cell proliferator in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999; 55: 2349-2361.
46. Bruggeman LA, Nelson PJ. Controversies in the pathology of HIV-associated renal disease. *Nature Rev Nephrology* 2009; 5: 574-581.
47. Santos, OR. Glomerulonefrite associada ao vírus de imunodeficiência adquirida. In Cruz J, Cruz HMM e Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia 7*. Sarvier: São Paulo, 2002, pp 110-134.
48. Holzman LB, Wiggins RC. Glomerular crescent formation. *Semin Nephrol* 1991; 11: 346-353.
49. Santos OR. Contribuição para o Estudo da Nefropatia no Lúpus Eritematoso Sistemico. Tese de Concurso (Prof. Titular). EMC/UNI-RIO, 1983.
50. 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.* *Atualidades em Nefrologia 1*. Sarvier: S. Paulo, 1988, pp 31-76.
51. Santos, OR, Gouvea A, Madeira EPQ *et al.* Epithelial glomerular cells disease in rapidly progressive glomerulonephritis (abstract). Book of Abstracts World Congress of Nephrology 2007, pp 382, T-PO 1155.
52. El-Nahas AM, Muchaneta-Kubara EC, Zhang GZ *et al.* Phenotyping modulation of renal cells during experimental and clinical renal scarring. *Kidney Int* 1996; 49: 523-527.
53. Smeets D, Angelotti ML, Rizzo P *et al.* Renal progenitor cells contribute to hyperplastic lesion in podocitopathies and crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2593-2603.
54. Smeets B, Uhlig S, Fuss A *et al.* Tracing the origin of glomerular extracapillary lesion from parietal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2604-2615.

55. Santos OR, Gouvea A, Madeira EPQ *et al.* Doença das células epiteliais glomerulares na glomerulonefrite rapidamente progressiva. Congresso Paulista de Nefrologia, Atibaia, (SP), 2011.
56. Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 3005-3015.
57. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M: Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83: 253-307.
58. Yang H-C, Ma LJ, Ma J, Fogo AB. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist is protective in podocyte injury associated sclerosis. *Kidney Int* 2001; 69: 1756-1764.
59. Kreidberg, JA. Podocyte differentiation and glomerulogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 806-814.
60. Moeller MJ, Sanden SK, Soofi A *et al.* Two gene fragments that direct podocyte specific expression in transgenic mice. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1561-1567.
61. Asano T, Niimura F, Pastan I *et al.* Permanent genetic tagging of podocytes: Fate of injured podocytes in a mouse model of glomerular sclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2257-2262.
62. Le Hir M, Keller C, Eschmann V *et al.* Podocyte bridges between the tuft and Bowman's capsule: An early event in experimental crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2060-2071.
63. Valeri A, Donadio L, Appel GB *et al.* Idiopathic Collapsing Focal Glomerulosclerosis: A clinicopathologic study. *Kidney Int* 1996; 50: 1734-1746.
64. Albuqumi M, Barisoni L. Current view of collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1276-1281.
65. Albuqumi M, Soos TJ, Barisoni L, Nelson PJ. Collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2854-2863.
66. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Levis EJ. FSGS in nephritic adults: presentation, prognosis and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2169-2177.
67. Shing HK, Baldree LA, Mckenney DW *et al.* Idiopathic collapsing glomerulopathy in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 132-137.
68. Marques LPJ, Pacheco GLC, Rioja LS *et al.* Can systemic lupus erythematosus be cause of collapsing glomerulopathy: *Lupus* 2005; 14: 853-855.
69. 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.
- 69a. Togel FE, Westenfelder C. Mesenchymal Stem-cells: a new therapeutic tool for acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 179-183.
70. Dijkman HB, Weening JJ, Smeets B *et al.* Proliferating cells in HIV and pamidronate-associate collapsing focal segmental glomerulosclerosis are parietal epithelial cells. *Kidney Int* 2006; 70: 338-344.
71. El Karoui E, Hill GS, Karras A *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy II Light Microscopic and Clinical Studies. *Kidney Int* 2010; 79: 643-654.
72. Kriz W. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998; 54: 687-697.
73. Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML *et al.* Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 322-332.
74. Van Damme B, Tardanico R, Vanrenterghem Y, Desmet V. Adhesions, focal sclerosis, protein crescents, and capsular lesions in membranous nephropathy. *J Pathol* 1990; 161: 47-56.
75. Gaffney EF. Prominent parietal epithelium: a common sign of renal glomerular injury. *Hum Pathol* 1982; 13: 651-660.
76. Kihara I, Yaoita E, Kawasaki K *et al.* Origin of hyperplastic epithelial cells in idiopathic collapsing glomerulopathy. *Histopathology* 1999; 34: 537-547.
77. Savage COS. The biology of the glomerulus: endothelial cells. *Kidney Int* 1994; 45: 314-319.
78. El-Nahas AM. Plasticity of kidney cells: Role of kidney remodeling and scarring. *Kidney Int* 2003; 64: 1553-1563.
79. Ito I, Suzuki A, Imai E *et al.* Bone marrow is a reserve of repopulating mesenchymal cells during glomerular remodeling. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2625-2635.
80. Imasawa I, Nagasawa R, Ursunomya Y *et al.* Bone marrow transplantation attenuates murine IgA nephropathy. Role of a stem-cell disorder. *Kidney Int* 1999; 56: 1809-1817.
81. Oldfield MD, Bach LA, Forbes JM *et al.* Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *J Clin Invest* 2001; 108: 1853-1863.
82. Yang J, Liu Y. Blockade of tubular epithelial to myofibroblastic transition by HGF prevents renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 96-107.
83. Zeisberg M, Bommer G, Maestrini Y *et al.* Renal fibrosis: Collagen composition and assembly regulates EMT. *Am J Pathol* 2001; 159: 1313-1321.
84. McTaggar SJ, Atkinson K. Mesenchymal stem cells: immunobiology and therapeutic potential in kidney diseases. *Nephrology* 2007; 12: 44-57.
85. Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML *et al.* Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 322-332.
86. Humphreys BD, Valerius MT, Kobayashi A *et al.* Intrinsic epithelial cells repair in kidney after injury. *Cell Stem Cell* 2008; 21: 284-291.
87. Sagrinati C, Netti GS, Mazzinghi BE *et al.* Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from Bowman capsule of adult human kidney. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2443-2456.
88. Chen J, Park HC, Addabbo F *et al.* Kidney derived mesenchymal stem cells contribute to vasculogenesis angiogenesis and endothelial repair. *Kidney Int* 2008; 74: 879-889.
89. Nishinakamura, R. Stem cells in the embryonic kidney. *Kidney Int* 2008; 73: 913-917.
90. Poulson R, Little MH. Parietal epithelial cells regenerate podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 231-238.
91. Lin F, Moran A, Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in post ischemic kidney. *J Clin Invest* 2005; 115: 1756-1764.
92. Kriz W, Le Hir M. Pathway to nephron loss starting from glomerular diseases: Insights from animal models. *Kidney Int*, 2005; 67: 404-419.
93. Bagchus W, Hoedemaeker P, Ruzing J *et al.* Glomerulonephritis induced by monoclonal anti-Thy 1.1 antibody: A sequential histological and ultrastructural study in the rat. *Lab Invest* 1986; 55: 680-687.
94. Hauer H, Bajeman T, Hagen E *et al.* Long term renal injury in ANCA. associated vasculitis: An analysis of 31 patients with follow-up biopsies. *Nephrol Dial Transpl* 2002; 17: 587-590.
95. Fogo A. The potential for regression of renal scarring. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 223-225.
96. Ng Y, Fan J, Mu W *et al.* Glomerular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in the evolution of glomerular crescent formation. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2860-2872.
97. Kriz W, Hahnel B, Hasser H *et al.* Pathways to recovery and loss of nephrons in anti-Thy1 nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1904-1926.
98. Mundel P. Urinary podocytes. Lost and found alive. *Kidney Int* 2003; 64: 1529-1530.
99. Sato Y, Wharram BL, Lee SK *et al.* Urine podocyte mRNAs mark progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1041-1052.
100. Wang G, Lai FM, Lai KB *et al.* Urinary mRNA expression of podocyte associated molecular in patients with diabetic nephropathy treated by ACE inhibitors. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 317-322.
101. Hara M, Yanagihara T, Kihara I. Cumulative excretion of urinary podocytes reflects disease progression in IgA nephropathy and Schonlein-Henoch purpura nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 231-238.



102. Vogelmann SU, Nelson WJ, Myers B D *et al.* Urinary excretion of viable podocytes in health and renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; **285**: f40-f48.
103. Achenbach J, Mengel M, Tossidou J *et al.* Parietal epithelial cells in the urine as a marker of disease activity in glomerular diseases. *Nephrol Dial Transpl* 2008; **23**: 3138-3145.
104. Kunter U, Rong S, Moeller MJ, Floege J. Mesenchymal stem cells as a therapeutic approach to glomerular diseases: benefits and risks. *Kidney Int Suppl* 2011; **1**: 68-73.
- 104a. Tirabanzasak D, Tantiwongse K, Thorner OS. Angiomyeloproliferative lesions following autologous stem cell therapy. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21**: 1218-1222.
105. Voltman AM, Fijter JW, Zuidwijk K *et al.* Quantification of dendritic cell subsets in human renal tissue under normal and pathologic conditions. *Kidney Int* 2007; **71**: 1001-1008.
106. Sung S-S, Bolton WK. T-cells and dendritic cells in glomerular diseases: The new glomerulotubular feed-basic loop. *Kidney Int* 2010; **77**: 393-399.
107. Jiang Y, Vaessen B, Leuvis T *et al.* Multipotent progenitor cells can be isolated from post-natal murine bone marrow, muscle and brain. *Exp Hematol* 2002; **30**: 896-904.
108. Li JH, Zhu HJ, Huang X R *et al.* Smad 7 inhibits fibrotic effects of TGF $\beta$  on renal tubular epithelial cells by blockins Smad 2 activation. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 1464-1472.
109. Imai G, Ito T. Can bone- marrow differentiate into renal cells? *Pediatr Nephrol* 2002; **17**: 790-794.
110. Johnson RT. The glomerular response to injury: Progression or resolution? *Kidney Int* 1994; **45**: 1769-1782.
111. Kelley VR, Morel L, Foster MH. Systemic lupus erythematosus and the kidney. Molecular and genetic basis of renal diseases. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 509-530.
112. Tsai HM. Is severe deficiency of ADAMTS-13 specific for thrombotic thrombocytopenia purpura? Yes. *J Thromb Hemost* 2003; **1**: 625-631.
113. Sayyed SG, Reyu M, Kulkonni OP *et al.* An orally active chemokine receptor CCDR-2 antagonist prevents glomerulosclerosis and renal failure in type-2 diabetes. *Kidney Int* 2011; **80**: 68-78.
114. Morris MC, Deshayes S, Heits F *et al.* Cell penetrating peptides: From molecular mechanisms to therapeutics. *Biol Cell* 2008; **100**: 201-217.
115. Mundel P, Reiser J. Proteinuria: an enzymatic disease of the podocyte? *Kidney Int* 2010; **77**: 571-580.
116. Reiser J, Gupta V, Kistler AD *et al.* Toward the development of podocyte specific drugs. *Kidney* 2010; **77**: 662-668.
117. Giuba A, Barrach M, Hannam S *et al.* The role of Toll-like receptor in renal diseases. *Nat Rev Nephrol* 2010; **4**: 224-235.
118. Dai C, Saleem MA, Hotzman LB *et al.* Hepatocyte Growth Factor signaling ameliorates podocyte injury and proteinuria. *Kidney Int* 2010; **77**: 962-973.
119. Chen ZH, Quin S, Zeng CH *et al.* Triplotide reduces proteinuria in experimental membranous nephropathy and protects against C5b-9 induced podocyte injury in vivo. *Kidney Int* 2010; **77**: 974-988.
120. Garcia GE, Truong LD, Chen TF *et al.* Adenosine A<sub>2A</sub> receptor activation prevents progressive kidney fibrosis in a model of immune-associated chronic inflammation. *Kidney Int* 2011; **80**: 378-388.
- 120a. Peng, A, Ye T, Rakheja D *et al.* The green tea polyphenol(-) epigallocatechin-3gallate ameliorates experimental immune-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2011; **79**: 601-611.
121. Price PM. A role for novel cell cycle proteins in podocyte biology. *Kidney Int* 77: 660-661.
122. Kikuchi R, Yagi S, Kushuarc H *et al.* Genome-wide analysis of epigenetic signatures for kidney specific transporters. *Kidney Int* 2010; **78**: 569-577.
123. Dwivedi Rs, Herman JG, Mc Caffrey TA, Raj DSC. Beyond genetics: epigenetic code in chronic renal disease. *Kidney Int* 79: 23-32, 2011.
124. Doubller S, Lupia E, Catanuto P *et al.* Testosterone and 17 beta estradiol have opposite effects in podocyte apoptosis that precedes glomerulosclerosis in female estrogen receptor knockout. *Kidney Int* 2011; **79**: 404-413.
125. Hsu Y-J, Dimke H, Shoerber JPH *et al.* Testosterone increases urinary calcium excretion and inhibits expression of renal calcium transport protein. *Kidney Int* 2011; **77**: 601-608.
126. Oh, J, Beckmann J, Bloch J *et al.* Stimulation of the calcium-sensing receptor stabilizes the podocyte cytoskeleton, improves cell survival, and reduces toxin-induced glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2011; **80**: 483-492.

Edição Nogueira Alves Rodrigues Junior

**Fisiologia e Fisiopatologia Renal**



## SAL E HIPERTROFIA CARDÍACA

Edson Nogueira Alves Rodrigues Junior

Isis Akemi Katayama

Joel Claudio Heimann



## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a causa mais frequente de morte em países desenvolvidos e em desenvolvimento e a hipertensão arterial destaca-se como sendo o principal fator de risco<sup>1,2</sup>.

A hipertrofia ventricular esquerda, uma das consequências da elevação crônica da pressão arterial, é considerada um mecanismo adaptativo que inicialmente preserva a função do coração ajustando a tensão da parede miocárdica perante uma sobrecarga hemodinâmica. Contudo, este fenômeno compensatório também representa uma entidade patológica fortemente preditiva de morbimortalidade cardiovascular independente dos níveis pressóricos<sup>3-5</sup>, além de ser um importante preditor de piora da função renal em doentes renais crônicos nos estágios 3 e 4<sup>6</sup>.

De forma geral, a hipertrofia ventricular pode ser descrita como um conjunto de alterações adaptativas moleculares, celulares e intersticiais cardíacas, manifestadas clinicamente por meio de modificações no tamanho, massa, geometria e função do coração. Embora os cardiomiócitos constituam o principal tipo celular envolvido nesse processo, outros componentes como os fibroblastos também participam. Quando o cardiomiócito atinge sua capacidade máxima de hipertrofia sofre morte celular, desencadeando processo inflamatório com consequente formação de fibrose. Ao longo do tempo, o miocárdio, hipertrofiado e com fibrose, torna-se menos capaz de contrair e relaxar, resultando em rigidez do órgão<sup>7-9</sup>.

Embora o aumento na pós-carga causado pela hipertensão arterial seja considerado o principal responsável pelo desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda, outros fatores têm sido associados ao aumento da massa ventricular esquerda, independentemente dos

níveis pressóricos, tais como o *diabetes mellitus*<sup>10</sup>, obesidade<sup>11</sup>, baixo nível socioeconômico<sup>12</sup> e alto consumo de cloreto de sódio (sal)<sup>13</sup>.

Existem fortes evidências de que a elevada ingestão de sal praticada nos dias atuais em decorrência do crescente consumo de alimentos industrializados seja um dos principais responsáveis pela elevação da pressão arterial<sup>14-16</sup>, que, por si, aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares<sup>17,18</sup>. Contudo, o incremento no risco cardiovascular observado em decorrência da dieta hipersódica não pode ser apenas atribuído ao aumento dos níveis pressóricos, uma vez que estudos em populações humanas e em animais de experimentação têm confirmado um efeito direto do sal sobre o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda<sup>19</sup>.

A redução do consumo de sal é importante não somente visando ao melhor controle dos níveis pressóricos, mas também para minimizar ou evitar o acometimento cardíaco mesmo em indivíduos com pressão arterial considerada adequada. Estudos realizados em populações humanas e modelos experimentais serão aqui comentados para melhor expor o conhecimento atual acerca da influência da dieta hipersódica sobre o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda que, assim como a hipertensão arterial, representa importante marcador de risco cardiovascular.

## EVIDÊNCIAS DE ESTUDOS EM HUMANOS

Schmieder *et al*<sup>20</sup> analisaram a associação de diversos fatores, tais como pressão arterial, raça, sexo, índice de massa corporal, excreção urinária de sódio em 24 horas, fatores hemodinâmicos, componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona e catecolaminas circulantes na modificação da estrutura ventricular esquerda em adultos



hipertensos leves. Após criteriosa análise, os pesquisadores concluíram que a ingestão de sal havia sido o principal determinante do grau de hipertrofia ventricular esquerda na população avaliada. Contudo, este estudo inicial não foi capaz de determinar os mecanismos responsáveis pela modulação da massa cardíaca perante a sobrecarga de sal na dieta, bem como não demonstrou se a restrição dietética de sal poderia prevenir ou minimizar a hipertrofia cardíaca nesses indivíduos.

A associação independente e positiva entre o consumo de sal e hipertrofia ventricular esquerda foi posteriormente confirmada em indivíduos normotensos<sup>21</sup>, bem como em crianças e adolescentes com diagnóstico de hipertensão arterial essencial<sup>22</sup>.

Heimann *et al*, em 1991, realizaram estudo clínico em pacientes hipertensos essenciais que foram classificados em sensíveis ou resistentes a sal. Os autores observaram maior massa ventricular esquerda nos pacientes sensíveis comparados aos resistentes a sal. Não houve diferença na pressão arterial basal no início do estudo entre os grupos de pacientes<sup>23</sup>.

Embora não tenha sido verificado aumento da massa ventricular esquerda associado ao maior consumo de sal em pacientes diabéticos, Kagiya *et al*, em 2009, demonstraram que maior excreção de sódio urinário em 24 horas foi associada com prejuízo da função diastólica cardíaca, especialmente em diabéticos tipo 2<sup>24</sup>.

O efeito da restrição dietética de sal sobre a regressão da hipertrofia ventricular esquerda foi avaliado em pacientes hipertensos leves e moderados. Apesar de os resultados demonstrarem que o menor consumo de sal seja capaz de diminuir o grau de hipertrofia ventricular esquerda, a queda da pressão arterial que ocorre concomitantemente em resposta à restrição de sal atua como um fator de confusão, dificultando a análise do efeito direto da restrição de sal sobre o miocárdio<sup>25,26</sup>.

Dentre os sistemas avaliados como possivelmente envolvidos no mecanismo de hipertrofia ventricular esquerda secundária ao alto consumo de sal, ganha destaque o sistema renina-angiotensina-aldosterona. A angiotensina II plasmática correlaciona-se positivamente com a massa ventricular esquerda, independentemente dos níveis de pressão arterial em indivíduos hipertensos leves alimentados com dieta hipersódica. Esta correlação deixa de ser observada quando os hipertensos são alimentados com dieta normossódica e nenhuma associação foi verificada em indivíduos normotensos, independente de estarem recebendo dieta normo ou hipersódica<sup>27</sup>.

Os níveis de aldosterona sérica e a excreção de aldosterona em urina de 24 horas não foram relacionados com a massa ventricular esquerda em normotensos e hipertensos em dieta normossódica. Quando os indivíduos receberam dieta hipersódica, a excreção de aldosterona na urina de 24 horas correlacionou-se positivamente com a massa ventricular esquerda apenas nos indivíduos hipertensos, independentemente dos níveis de pressão arterial<sup>28</sup>.

Williams *et al*, em 2005, avaliaram indivíduos hipertensos leves e moderados com idade média de 48 anos

e observaram que nível mais elevado de aldosterona sérica perante sobrecarga de sal na dieta é forte preditor de hipertrofia ventricular esquerda<sup>29</sup>. Finalmente, Du Cailar *et al*, em 2010, verificaram que indivíduos hipertensos com altos níveis de aldosterona sérica apresentam maior massa ventricular esquerda na dependência de alto consumo de sal na dieta<sup>30</sup>.

## EVIDÊNCIAS DE ESTUDOS EM MODELOS EXPERIMENTAIS

A partir dos estudos clínicos comprovando a associação entre sobrecarga de sal na dieta e hipertrofia ventricular esquerda, estudos experimentais foram realizados para confirmar uma relação direta de causa e efeito entre as variáveis, afastando a influência da pressão arterial e elucidando mecanismos fisiopatológicos envolvidos<sup>31,32</sup>.

Estudo experimental realizado por Ferreira *et al*<sup>31</sup> em nosso laboratório demonstrou que ratos Wistar submetidos à dieta hipersódica desenvolvem hipertrofia ventricular esquerda mesmo quando mantidos normotensos à custa de hidralazina, um fármaco com ação vasodilatadora. Outra observação interessante mencionada nesse e em outros estudos é a presença concomitante de hipertrofia ventricular direita nos animais alimentados com dieta hipersódica, enfatizando o efeito direto do sal sobre a geração de hipertrofia cardíaca, já que as câmaras direitas do coração não sofrem influência da pressão arterial sistêmica<sup>31,33</sup>.

Uma vez confirmado que a dieta hipersódica é capaz de levar ao desenvolvimento de hipertrofia cardíaca independentemente dos níveis pressóricos, quais então seriam os fatores mediadores desse processo? Em resposta a essa pergunta, alguns autores têm sugerido que a sobrecarga de sal pode aumentar a produção de fatores de crescimento e pró-fibróticos no ventrículo, tais como fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ )<sup>34</sup>, angiotensina II<sup>31</sup> e aldosterona<sup>35</sup>.

Atualmente, muitos estudos têm destacado o papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona tecidual sobre a geração de hipertrofia ventricular esquerda<sup>36,37</sup>. Já é bem estabelecido que todos os componentes necessários para a biossíntese e ação da angiotensina II estão presentes no coração<sup>38,39</sup>, sendo comprovada a geração desse peptídeo no tecido cardíaco<sup>40,41</sup>. Além da via clássica, foram descritas vias alternativas para a síntese de angiotensina II no coração. Um importante componente da via alternativa é uma enzima denominada quimase, capaz de clivar a angiotensina I, resultando na produção de angiotensina II. A quimase é a maior responsável pela geração de angiotensina II no coração de humanos<sup>42</sup>.

A angiotensina II é considerada uma citocina pró-inflamatória que estimula a liberação de outras citocinas, induz apoptose, aumenta a geração de espécies reativas de oxigênio e estimula a proliferação celular<sup>43</sup>. Um conjunto de evidências sugere que a angiotensina II, atuando via receptor AT<sub>1</sub>, seja um potente promotor do crescimento do cardiomiócito, estando diretamente en-

volvida no processo de hipertrofia cardíaca<sup>37</sup>, estimulando a síntese de proteínas intracelulares. A hipertrofia celular estimulada por esse peptídeo também foi observada em cultura de cardiomiócitos de ratos recém-nascidos, onde induziu aumento da expressão de fatores de crescimento, tais como TGF- $\beta_1$  e fator de crescimento derivado dos fibroblastos<sup>44</sup>. A angiotensina II, quando ligada ao seu receptor AT<sub>1</sub>, também induz acúmulo de matriz extracelular e formação de fibrose, levando ao remodelamento cardíaco e comprometendo, ao longo do tempo, a função miocárdica, conforme já mencionado anteriormente.

O papel da angiotensina II sobre a geração de hipertrofia ventricular esquerda no modelo de dieta hipersódica também foi avaliado por meio de estudos realizados em nosso laboratório<sup>31</sup>. Foi constatado maior nível de angiotensina II e do receptor AT<sub>1</sub> no miocárdio de ratos Wistar alimentados com dieta hipersódica e a hipertrofia do cardiomiócito foi inibida quando os animais, mesmo recebendo dieta hipersódica, foram tratados concomitantemente com losartano, um bloqueador do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II. Por meio dessa evidência experimental torna-se notório o papel desempenhado pela angiotensina II, agindo através de seu receptor AT<sub>1</sub>, como via envolvida na geração de hipertrofia ventricular esquerda em resposta ao consumo de dieta hipersódica.

A relação entre aldosterona e fibrose já é bem conhecida. O modelo de fibrose cardíaca em resposta a aldosterona e dieta rica em sal foi descrito pela primeira vez por Brilla e Weber, em 1992<sup>45</sup>. Esse estudo observou que a aldosterona exógena associada com dieta rica em sal produz hipertensão arterial, hipertrofia cardíaca, fibrose perivascular e intersticial e deterioração da função miocárdica<sup>46</sup>.

A matriz extracelular miocárdica está intimamente ligada à função contrátil do coração, pois está envolvida na sustentação dos cardiomiócitos e da rede capilar. Os principais componentes da matriz extracelular do coração são diferentes tipos de moléculas de colágeno, proteoglicanos, fibronectina e elastina. O colágeno é uma proteína extremamente estável produzida pelos fibroblastos e constitui-se no principal componente da matriz extracelular. Essa matriz colágena ocupa de 2 a 4% do volume do tecido cardíaco<sup>47</sup>. A quantidade de colágeno no coração depende de um fino balanço entre os processos de síntese e degradação. Quando a síntese excede a degradação, ocorre acúmulo de colágeno, sendo esse processo denominado de fibrose miocárdica. O incremento de tecido fibroso aumenta a rigidez do miocárdio e dificulta o enchimento diastólico, predispondo ao desenvolvimento de insuficiência ventricular diastólica, que muitas vezes se associa ao processo de hipertrofia cardíaca<sup>48</sup>.

Outro aspecto que tem sido relacionado com a hipertrofia cardíaca em alguns modelos experimentais é o estresse oxidativo, que se caracteriza pelo desequilíbrio entre a produção e a remoção de espécies reativas de oxigênio. Diversos fatores podem induzir estresse oxidativo cardíaco, como aumento na concentração de angiotensina II<sup>49</sup>, estresse mecânico<sup>50</sup> e processos inflamató-

rios<sup>51</sup>. O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio está relacionado a diversos mecanismos envolvidos com o remodelamento cardíaco. Foi observado em cardiomiócitos isolados que um moderado aumento dessas espécies reativas é capaz de induzir hipertrofia e apoptose<sup>52</sup> e a utilização de antioxidantes foi capaz de inibir a hipertrofia induzida pela angiotensina II<sup>53</sup>. Esses achados indicam possível participação do estresse oxidativo no mecanismo de hipertrofia cardíaca induzida por dieta hipersódica, dado o importante papel da angiotensina II miocárdica na geração de hipertrofia cardíaca no modelo de dieta hipersódica.

Estudo recentemente concluído em nosso laboratório<sup>54</sup> avaliou o efeito da sobrecarga de sal na dieta de ratas Wistar prenhes sobre o miocárdio dos machos de suas proles ao nascimento e durante a vida adulta. Os autores demonstraram que a sobrecarga materna de sal se associa com o aumento da massa cardíaca da prole ao nascimento, em concordância com resultados obtidos por outros pesquisadores<sup>55</sup>. Durante a vida adulta, essas mesmas proles não apresentaram alterações anatômicas ou funcionais cardíacas quando comparadas com as proles de mães alimentadas com dieta normossódica. Contudo, quando as proles adultas foram submetidas à sobrecarga crônica de sal na dieta, apenas os animais cujas mães receberam dieta hipersódica durante a gestação apresentaram hipertrofia ventricular esquerda do tipo concêntrico, independentemente dos níveis pressóricos, e não mediada pela angiotensina II miocárdica. O papel da aldosterona nesse modelo não pode ser excluído, uma vez que os níveis séricos desse hormônio não sofreram modulação, ou seja, queda, após sobrecarga crônica de sal nas proles de mães alimentadas com dieta hipersódica durante a gestação (dados não publicados). Os resultados desse estudo indicam claramente que a resposta cardíaca durante o alto consumo de sal pode ser modulada por fatores incidentes durante o período perinatal, fenômeno esse denominado de programação fetal.

## CONCLUSÕES

Como ilustrado pelos estudos apresentados nas sessões anteriores, o excesso de sal dietético é, consagrada e independentemente, responsável pelo desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda, um importante fator de risco cardiovascular. A restrição dietética de sal parece contribuir efetivamente para a regressão da hipertrofia cardíaca, embora ainda não possamos afirmar se esse efeito seja independente da queda concomitante da pressão arterial. Dentre os mecanismos que concorrem como mediadores no processo de hipertrofia cardíaca consequente à sobrecarga dietética de sal, ganham destaque a angiotensina II e a aldosterona.

Embora o sal tenha desempenhado importante papel na vida do homem ao longo de sua história como ferramenta fundamental na conservação de alimentos perecíveis, seus dias de glória estão caminhando para o fim com o advento e popularização de novas técnicas de



conservação dos alimentos representadas principalmente pelo uso da geladeira. O excesso no consumo de sal mantido atualmente pelo homem e veiculado através dos alimentos industrializados configura-se como um dos grandes responsáveis pela alta prevalência de doenças cardiovasculares. Devido a esse cenário catastrófico, medidas como a reeducação alimentar, principalmente visando à redução no consumo de sal, são de grande efeito prático no âmbito da saúde e economia globais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Malta DC, Moura L, Souza FM *et al.* Doenças crônicas não-transmissíveis: mortalidade e fatores de risco no Brasil, 1990 a 2006. In Ministério da Saúde (ed). *Saúde Brasil 2008*. Brasília, 2009, pp 337-362.
- Bielecka-Dabrowa A, Aronow WS, Rysz J, Banach M. The rise and fall of hypertension: lessons learned from eastern Europe. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2011; 5: 174-179.
- Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation* 1993; 88: 1444-1455.
- Katholi RE, Couri DM. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications. *Int J Hypertens (in press)*.
- Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am Heart J* 2000; 140: 848-856.
- Paoletti E, Bellino D, Gallina AM *et al.* Is left ventricular hypertrophy a powerful predictor of progression to dialysis in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 670-677.
- Schluter KD, Wenzel S. Angiotensin II: a hormone involved in and contributing to pro-hypertrophic cardiac networks and target of anti-hypertrophic cross-talks. *Pharmacol Ther* 2008; 119: 311-325.
- Jalil JE, Doering CW, Janicki JS *et al.* Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. *Circ Res* 1989; 64: 1041-1050.
- Weber KT, Pick R, Silver MA *et al.* Fibrillar collagen and remodeling of dilated left ventricle. *Circulation* 1990; 82: 1387-1401.
- Santra S, Basu AK, Roychowdhury P *et al.* Comparison of left ventricular mass in normotensive type 2 diabetes mellitus patients with that in the nondiabetic population. *J Cardiovasc Dis Res* 2011; 2: 50-56.
- Kotsis V, Stabouli S, Tzoumanidis S *et al.* Obesity and daytime pulse pressure are predictors of left ventricular hypertrophy in true normotensive individuals. *J Hypertens* 2010; 28: 1065-1073.
- Rodriguez CJ, Sciacca RR, Diez-Roux AV *et al.* Relation between socioeconomic status, race-ethnicity, and left ventricular mass: the Northern Manhattan study. *Hypertension* 2004; 43: 775-779.
- Du Cailar G, Ribstein J, Daures JP, Mimran A. Sodium and left ventricular mass in untreated hypertensive and normotensive subjects. *Am J Physiol* 1992; 263: H177-H181.
- Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 h urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319-328.
- Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev* 2005; 85: 679-715.
- He FJ, MacGregor GA. Salt, blood pressure and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22: 298-305.
- Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E *et al.* Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334: 885-888.
- Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D *et al.* Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 848-851.
- He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 363-384.
- Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez BD. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78: 951-956.
- Kupari M, Koskinen P, Virolainen J. Correlates of left ventricular mass in a population sample aged 36 to 37 years. Focus on lifestyle and salt intake. *Circulation* 1994; 89: 1041-1050.
- Daniels SD, Meyer RA, Loggie JM. Determinants of cardiac involvement in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 1990; 82: 1243-1248.
- Heimann JC, Drumond S, Alves AT *et al.* Left ventricular hypertrophy is more marked in salt-sensitive than in salt-resistant hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(Suppl): S122-S124.
- Kagiyama S, Koga T, Kaseda S *et al.* Correlation between increased urinary sodium excretion and decreased left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 2009; 32: 569-574.
- Ferrara LA, de Simone G, Paganis F *et al.* Left ventricular mass reduction during salt depletion in arterial hypertension. *Hypertension* 1984; 6: 755-759.
- Jula AM, Karanko HM. Effects on left ventricular hypertrophy of long-term nonpharmacological treatment with sodium restriction in mild-to-moderate essential hypertension. *Circulation* 1994; 89: 1023-1031.
- Schlaich MP, Schobel HP, Langenfeld MR *et al.* Inadequate suppression of angiotensin II modulates left ventricular structure in humans. *Clin Nephrol* 1998; 49: 153-159.
- Schlaich MP, Schobel HP, Hilgers K, Schmieder RE. Impact of aldosterone on left ventricular structure and function in young normotensive and mildly hypertensive subjects. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1199-1206.
- Williams JS, Williams GH, Jeunemaitre X *et al.* Influence of dietary sodium on the renin-angiotensin-aldosterone system and prevalence of left ventricular hypertrophy by EKG criteria. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 133-138.
- Du Cailar G, Fesler P, Ribstein J, Mimran A. Dietary sodium, aldosterone, and left ventricular mass changes during long-term inhibition of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2010; 56: 865-870.
- Ferreira DN, Katayama IA, Oliveira IB *et al.* Salt-induced cardiac hypertrophy and interstitial fibrosis are due to a blood pressure-independent mechanism in Wistar rats. *J Nutr* 2010; 140: 1742-1751.
- Fröhlich ED, Chien Y, Sesoko S, Pegram BL. Relationship between dietary sodium intake, hemodynamics, and cardiac mass in SHR and WKY rats. *Am J Physiol* 1993; 264: R30-R34.
- Schwarz T, Schwab J, Schaufele T *et al.* Does acute volume depletion influence the assessment of left ventricular structure, function and vascular compliance (abstract). *J Hypertens* 2005; 23: S9.
- Yu HC, Burrell LM, Black MJ *et al.* Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation* 1998; 98: 2621-2628.
- Takeda Y, Yoneda T, Demura M *et al.* Cardiac aldosterone production in genetically hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 36: 495-500.
- Weber KT, Sun Y, Guarda E. Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of hormones. *Hypertension* 1994; 23: 869-877.
- Yamazaki T, Komuro I, Shiojima I, Yazaki Y. The renin-angiotensin system and cardiac hypertrophy. *Heart* 1996; 76: 33-35.
- Baker KM, Booz GW, Dostal DE. Cardiac actions of angiotensin II. Role of an intracardiac renin-angiotensin system. *Ann Rev Physiol* 1992; 54: 227-241.
- Dzau VJ, Re R. Evidence for the existence of renin in the heart. *Circulation* 1987; 75: 134-136.
- Re RN. Cardiac angiotensin II: an intracrine hormone? *Am J Hypertens* 2003; 16(5Pt1): 426-427.



41. De Mello WC, Danser AH. Angiotensin II and the heart: on the intracrine renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000; 35: 1183-1188.
42. Urata H, Kinoshita A, Misono KS *et al.* Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990; 265: 22348-22357.
43. Brasier AR, Jamaluddin M, Han Y *et al.* Angiotensin II induces gene transcription through cell-type-dependent effects on the nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) transcription factor. *Mol Cell Biochem* 2000; 212: 155-169.
44. Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res* 1993; 73(3): 413-423.
45. Brilla CG, Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 893-901.
46. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT. Collagen metabolism cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 809-820.
47. Janicki JS, Matsubara BB. Myocardial collagen and left ventricular diastolic dysfunction. In Gaash W, LeWinter M (eds). *Left Ventricular Diastolic Dysfunction And Heart Failure*, 3<sup>rd</sup> ed. Lea & Febiger: Philadelphia, 1994, pp 125-140.
48. Janicki JS, Brower GL, Gardner JD *et al.* Cardiac mast cell regulation of matrix metalloproteinase-related ventricular remodeling in chronic pressure or volume overload. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 657-665.
49. Lang D, Mosfer SI, Shakesby A *et al.* Coronary microvascular endothelial cell redox state in left ventricular hypertrophy: the role of angiotensin II. *Circ Res* 2000; 86: 463-469.
50. Aikawa R, Nagai T, Tanaka M *et al.* Reactive oxygen species in mechanical stress-induced cardiac hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 289: 901-907.
51. Yao EH, Yu Y, Fukuda N. Oxidative stress on progenitor and stem cells in cardiovascular diseases. *Curr Pharm Biotechnol* 2006; 7: 101-108.
52. Siwik D, Tzortzis J, Pimental DR *et al.* Inhibition of copper-zinc superoxide dismutase induces cell growth, hypertrophic phenotype, and apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes in vivo. *Circ Res* 1999; 85: 147-153.
53. Nakamura K, Fushimi K, Kouchi H *et al.* Inhibitory effects of antioxidants on neonatal rat cardiac myocyte hypertrophy induced by tumor necrosis factor-alpha and angiotensin II. *Circulation* 1998; 98: 794-799.
54. Rodrigues Junior ENA. *Avaliação do envolvimento do sistema renina-angiotensina nas alterações cardíacas dos machos da prole de ratas Wistar alimentadas com dieta hipossódica, normossódica e hipersódica durante a gestação.* Tese de Doutorado. São Paulo/FMUSP, 2011.
55. Ding Y, Lv J, Mao C *et al.* High-salt diet during pregnancy and angiotensin-related cardiac changes. *J Hypertens* 2010; 28: 1290-1297.

## MAGNÉSIO: O ÍON ESQUECIDO

Victor Galvão Moura Pereira  
 Ronaldo Roberto Bergamo  
 Daniel Rinaldi dos Santos



## INTRODUÇÃO

Os distúrbios eletrolíticos que envolvem o magnésio ( $Mg^{2+}$ ) são extremamente importantes e cada vez mais frequentes em nosso cotidiano, sendo que a hipomagnesemia representa atualmente 10% dos pacientes internados em ambiente hospitalar, 42% dos pacientes com hipocalemia possuem deficiência de  $Mg^{2+}$  associada e até 65% dos doentes criticamente enfermos têm algum distúrbio relacionado à magnesemia<sup>1,2</sup>. O magnésio é um composto metálico e no organismo é encontrado na forma de cátion bivalente, sendo o quarto mais abundante e o segundo mais prevalente do espaço intracelular, perdendo apenas para o potássio<sup>2,3</sup>.

Vários estudos demonstram a associação entre hipomagnesemia e mortalidade, seja hospitalar, seja cardiovascular, visto que pacientes que evoluem com alterações da magnesemia têm maior morbimortalidade e, comparados à população geral, possuem maior risco de arritmias<sup>1,4</sup>. Nos pacientes com doença renal crônica terminal em terapia renal substitutiva com hipomagnesemia, a incidência de mortalidade por causa cardiovascular é maior do que na população dialítica com níveis de magnésio normais<sup>5,6</sup>. Além disso, é sabido o envolvimento do magnésio no processo de resistência insulínica e no desenvolvimento da síndrome metabólica, no aumento do metabolismo de lipídios, na hipertensão, no processo de arteriosclerose, inflamação endotelial e na osteoporose<sup>7-9</sup>.

O magnésio apresenta papel fisiológico essencial, sendo cofator de inúmeras reações intracelulares, participando na regulação da atividade de mais de 300 enzimas, na duplicação dos ácidos nucleicos, na excitabilidade neuronal e na transmissão de influxo nervoso, agindo sobre as trocas iônicas da membrana celular ( $Na^+-K^+-ATPase$  e  $H^+-ATPase$ )<sup>10</sup>. Participa ainda da glicogenólise, bem como da regulação e secreção de insulina, além

do transporte da transmembrana de sódio, potássio e cálcio e, por ser um bloqueador do canal de cálcio, ativa a produção de óxido nítrico, funcionando como um vasodilatador, e também tendo ação importante no processo inflamatório<sup>11</sup>.

## FISIOLOGIA RENAL

A homeostase do magnésio ocorre graças a um balanço dos mecanismos envolvidos na sua absorção e excreção. A absorção do magnésio presente nos alimentos ocorre em todo o intestino, mas principalmente no jejuno proximal e no íleo (cerca de 30 a 50% do total ingerido). O intestino secreta ainda 40mg de magnésio, dos quais 50% são reabsorvidos no cólon e reto<sup>12</sup>.

A absorção intestinal do magnésio ocorre por transporte passivo e ativo. O transporte passivo não é saturável e é desencadeado quando concentrações acima de 20mEq/L são atingidas no lúmen intestinal. Ele utiliza a via paracelular e é capaz de promover elevada absorção de magnésio na presença de concentrações lúminais excessivas desse íon<sup>12,13</sup>.

No entanto, o transporte ativo transcelular é o mecanismo principal de absorção. Este pode também ser chamado de saturado e ocorre em condições de menores concentrações intraluminais do magnésio, tornando-se, por exemplo, a via utilizada em casos de ingestão diminuída. No intestino, esse tipo de transporte utiliza um canal de magnésio, o receptor transitório latente, subfamília melastatina, membro 6 (TRPM6), cuja distribuição é mais abundante na borda em escova do duodeno<sup>14</sup>.

A excreção do magnésio se dá por via fecal, em valores constantes, e pela via urinária. Mas compete aos rins aumentar ou diminuir a excreção desse íon, poupando mais em casos de deficiência e eliminando mais

quando esse estiver em excesso. O rim tem capacidade para excretar de 0,5 a 80% do magnésio presente no filtrado glomerular, variando de acordo com as necessidades do organismo. Assim, o rim é o principal regulador do nível plasmático do magnésio e para tal utiliza-se de diferentes mecanismos ao longo da extensão do néfron<sup>14</sup>.

O organismo de um adulto normal contém cerca de 24 gramas de  $Mg^{2+}$ , sendo que a concentração sérica de magnésio representa apenas 1% do *pool* de  $Mg^{2+}$  corporal, dos quais 55% estão sob forma iônica, 30% ligados a proteínas e outros 15% conjugados a fosfatos e outros ânions. Nos ossos e músculos encontramos até 70% do magnésio corporal e praticamente todo o restante no espaço intracelular, e apenas 1% no extracelular, por este motivo é preciso atentar para o fato de a medida do magnésio sérico poder não refletir o estoque preciso de  $Mg^{2+}$  corporal<sup>15</sup>.

O magnésio é mensurado em três unidades (mmol/L, mg/dL e mEq/L), lembrando que 1mEq/L corresponde a 0,5mmol/L e 1,2mg/dL. A concentração plasmática normal varia de 1,8 a 2,3mg/dL (0,75 a 0,95mmol/L ou 1,5 a 1,9mEq/L). Uma pessoa normal ingere cerca de 350mg de  $Mg^{2+}$  por dia, excreta 230mg pelas fezes e 120mg pelos rins; como 30% do  $Mg^{2+}$  plasmático está ligado a proteínas, 70% do  $Mg^{2+}$  ionizado ou complexado são filtrados pelos rins (Fig. 15.1)<sup>15,16</sup>.

A dieta habitual de  $Mg^{2+}$  é de aproximadamente 4mg/kg/dia. Deste total, 25 a 60% são absorvidos no intestino delgado. Os mecanismos envolvidos neste processo são: difusões passiva e facilitada, sendo que o movimento de água na luz intestinal tem papel relevante na absorção do magnésio<sup>16</sup>.

Os principais fatores que influenciam na absorção intestinal de magnésio são as proteínas, carboidratos, sódio, água e vitamina D, que estimulam a absorção, já o fosfato inibe. A quantidade de magnésio na dieta é de fundamental importância, pois dietas com baixo teor de magnésio aumentam a capacidade de absorção intestinal em até 90% do total ingerido. A excreção diária de magnésio é em torno de 30 a 40mg/dia pelas fezes<sup>15,16</sup>.

O magnésio difere da absorção de outros ânions pelo fato de o túbulo contornado proximal não ser o principal responsável pela sua reabsorção, e sim a porção espessa da alça de Henle, que reabsorve 60 a 70% pela via paracelular devido ao potencial positivo na luz tubular. A reabsorção paracelular parece ser facilitada por uma proteína chamada paracelina 1 (PCLN-1). A perda de magnésio estaria relacionada a mutações no gene da proteína PCLN-1, que estão localizadas na alça espessa de Henle. A ação do paratormônio (PTH), aumentando a reabsorção local, é um fator relevante no transporte deste íon no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Também o transporte passivo de  $Mg^{2+}$  se dá devido a um gradiente eletronegativo no interior da célula, gerado por uma concentração intracelular de magnésio de 1mEq/L, facilitando o transporte do lúmen tubular para o interior da célula (Figs. 15.2 e 15.3)<sup>17,18</sup>.

A célula tubular da alça de Henle na membrana basolateral possui um processo ativo de transporte de  $Mg^{2+}$  para fora da célula, através de bomba ativa ou troca de  $Na^+$  por  $Mg^{2+}$ . No túbulo proximal, a absorção do magnésio é de 20 a 30%, sendo o mecanismo unidirecional, passivo, consequente à reabsorção de água e sódio neste segmento. Já no túbulo distal, 5 a 10% do  $Mg^{2+}$  filtrado é ofertado a este segmento, onde somente uma pequena fração é reabsorvida, através de um canal específico (TRPM6). Apenas 2 a 4% do  $Mg^{2+}$  filtrado é excretado pela urina (Figs. 15.4 e 15.5)<sup>18,19</sup>.

A reabsorção do magnésio no túbulo contorcido proximal e na alça de Henle é mediada pelo mecanismo de transporte passivo paracelular, enquanto no túbulo contorcido distal observa-se o transporte ativo transcelular. Deste modo, o controle da fração de excreção do magnésio é feita no túbulo contorcido distal<sup>18</sup>.

A via paracelular é, na verdade, uma estrutura complexa constituída a partir das forças hidrofílicas e hidrofóbicas estabelecidas entre as diversas proteínas, em particular as integrantes da família das claudinas (PCLN-1). O controle paracelular ainda não é totalmente conhecido, mas sabe-se que a reabsorção do magnésio no

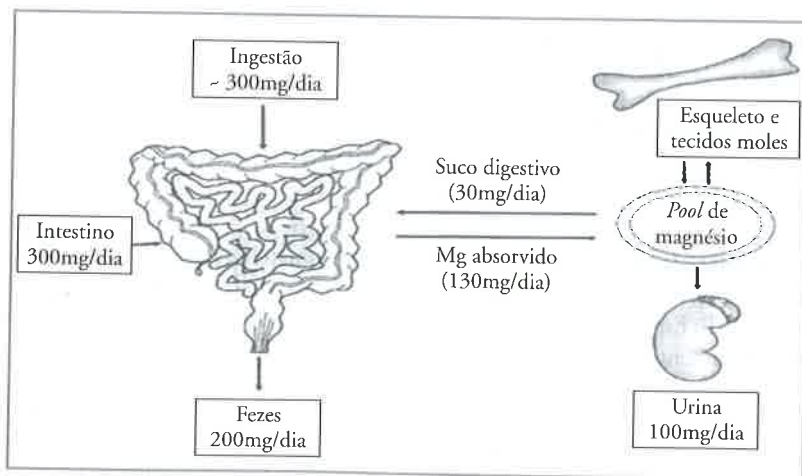


Figura 15.1 – Balanço do magnésio no organismo.



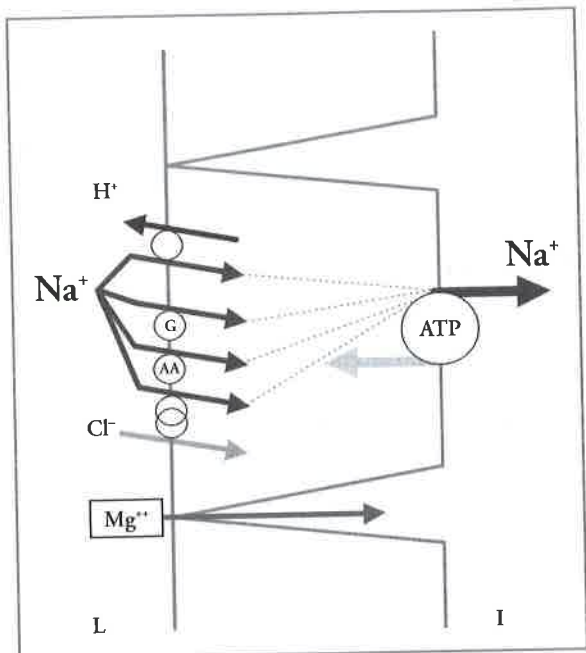


Figura 15.2 – Transporte de magnésio no túbulo proximal. L = lúmen; I = interstício; G = glicose; AA = aminoácidos.

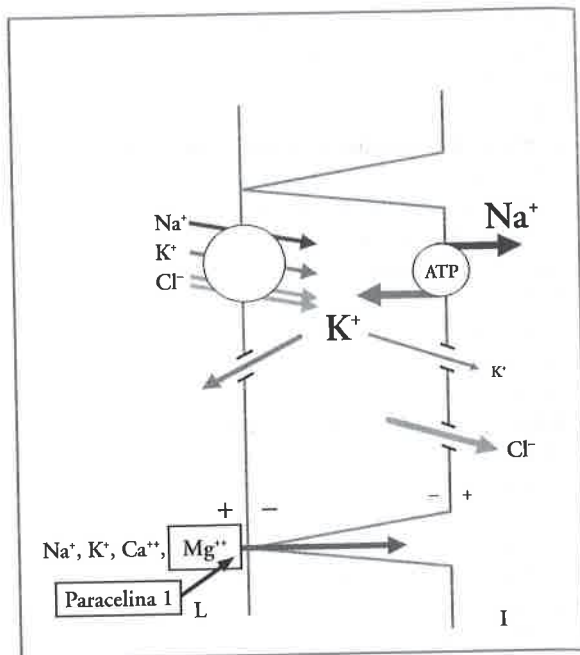


Figura 15.3 – Transporte de magnésio na porção espessa da alça de Henle. L = lúmen; I = interstício.

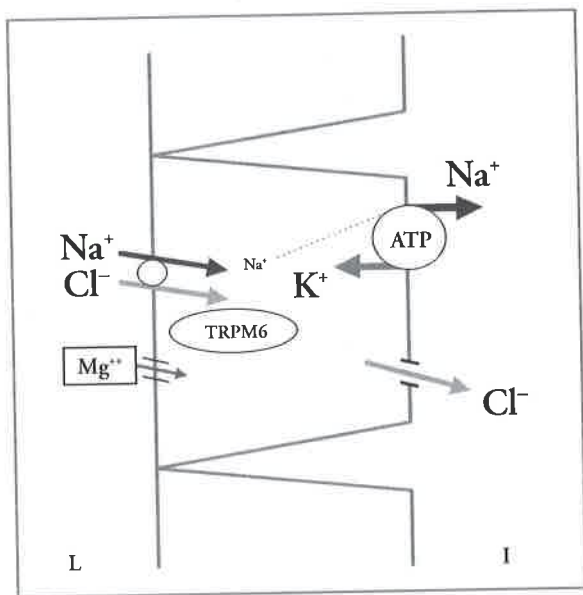


Figura 15.4 – Transporte de magnésio no túbulo distal. L = lúmen; I = interstício.

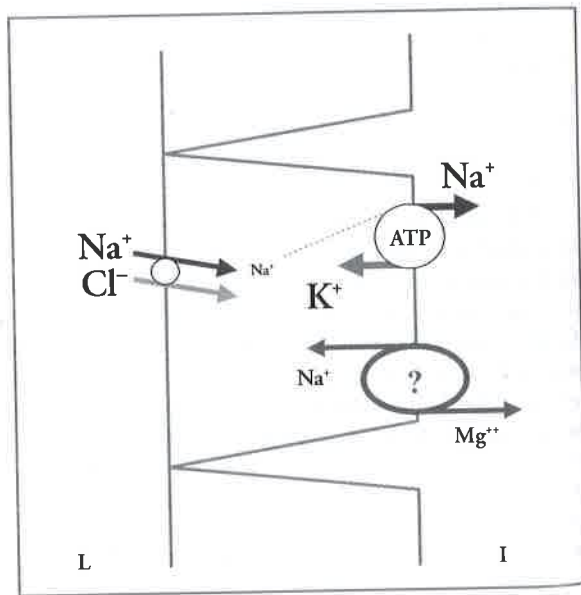


Figura 15.5 – Possível mecanismo de efluxo de  $Mg^{2+}$  secundário ao transporte de sódio no túbulo distal. L = lúmen; I = interstício.

segmento espesso da alça de Henle utiliza o gradiente elétrico gerado pela reabsorção do sódio por meio do cotransportador  $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ . Esse potencial elétrico age como modulador do carregamento do magnésio através dos poros formados pelas claudinas 16 e 19, as quais compõem a via paracelular<sup>20,21</sup>.

O túbulo contorneado distal (TCD) é o último local de reabsorção do magnésio no néfron. Trata-se da única porção renal que utiliza um mecanismo ativo transcelu-

lar por meio do canal iônico TRPM6. Estudos sugerem que a ativação da TRPM6 depende do potencial de membrana promovido pela bomba de íons  $Na^+ - K^+ - ATPase$ <sup>21</sup>.

Assim como no intestino, a TRPM6 localiza-se na porção apical da membrana celular do TCD, o que reforça o papel dessa proteína no influxo luminal do magnésio. Esse transporte é favorecido pelo potencial da membrana apical no túbulo contorneado distal, o qual

deve ser de no mínimo  $-70\text{mV}$ . Na verdade, esse potencial de membrana é considerado o fator determinante da entrada apical do  $\text{Mg}^{2+}$ , uma vez que as concentrações intra e extracelulares desse íon são comparáveis. Postula-se que o mecanismo basolateral de efluxo do  $\text{Mg}^{2+}$  ocorra como um processo secundário ao transporte do  $\text{Na}^+$ , resultando em gasto energético. Dessa maneira, é possível que o efluxo de  $\text{Mg}^{2+}$  seja mediado por uma bomba " $\text{Mg}^{2+}$ -ATPase" específica, contudo ainda não descrita (Fig. 15.5)<sup>21,22</sup>.

O subgrupo melastatina da família TRP de canais catiônicos (TRPM) possui 8 membros. Dois deles estão envolvidos na regulação da homeostase do magnésio: TRPM6 (receptor transitório latente, subfamília melastatina, membro 6) e TRPM7 (membro 7)<sup>21,23</sup>.

A TRPM6 é encontrada ao longo de todo o intestino e nos rins, na membrana apical do túbulo contorcido distal, sendo responsável pelo influxo ativo apical do magnésio nessas células. É permeável ao magnésio e ao cálcio, nessa ordem de prioridade, mas na ausência de cátions divalentes também se torna permeável ao  $\text{Na}^+$ . A regulação da (re)absorção renal e intestinal do magnésio é diretamente inibida pelo aumento intracelular de magnésio<sup>24</sup>.

Apesar disso, tem-se que essas proteínas, isoladamente ou unidas, exercem funções biológicas distintas indispensáveis e que a ausência de um canal não pode ser

compensada pela presença do outro. A manutenção da carência de magnésio em vigência de mutações da TRPM6 observadas em pacientes com hipomagnesemia com hipocalcemia secundária exemplifica essa incapacidade<sup>24,25</sup>.

As TRPM6 e TRPM7 são consideradas estruturalmente únicas porque podem fundir-se com um domínio cinase, estabelecendo uma ligação entre um canal iônico e uma enzima. Alguns fatores podem interagir com o domínio  $\alpha$ -cinase e inibir a atividade da TRPM6. São eles (Fig. 15.6): o receptor de atividade proteína cinase C (RACK1) e o receptor da atividade do estrógeno (REA)<sup>25</sup>.

Dois fatores influenciam a atividade da TRPM6. São chamados de hormônios magnesiotrópicos em função de suas ações autócrina e parácrina na regulação do magnésio: o fator de crescimento epitelial (EGF) e o estrógeno. O EGF é expresso no túbulo contorcido distal juntamente com a TRPM6. Seu precursor (pró-EGF) é clivado em EGF por proteínas extracelulares na membrana apical e basolateral. Esta molécula, que foi então ativada, estimula seu receptor (EGFR) basolateral levando à cascata de sinalização que visa aumentar a expressão de TRPM6 na superfície celular e, consequentemente, o influxo de  $\text{Mg}^{2+}$ . Mutações no pró-EGF estão envolvidas na chamada hipomagnesemia isolada autosômica recessiva<sup>25,26</sup>.

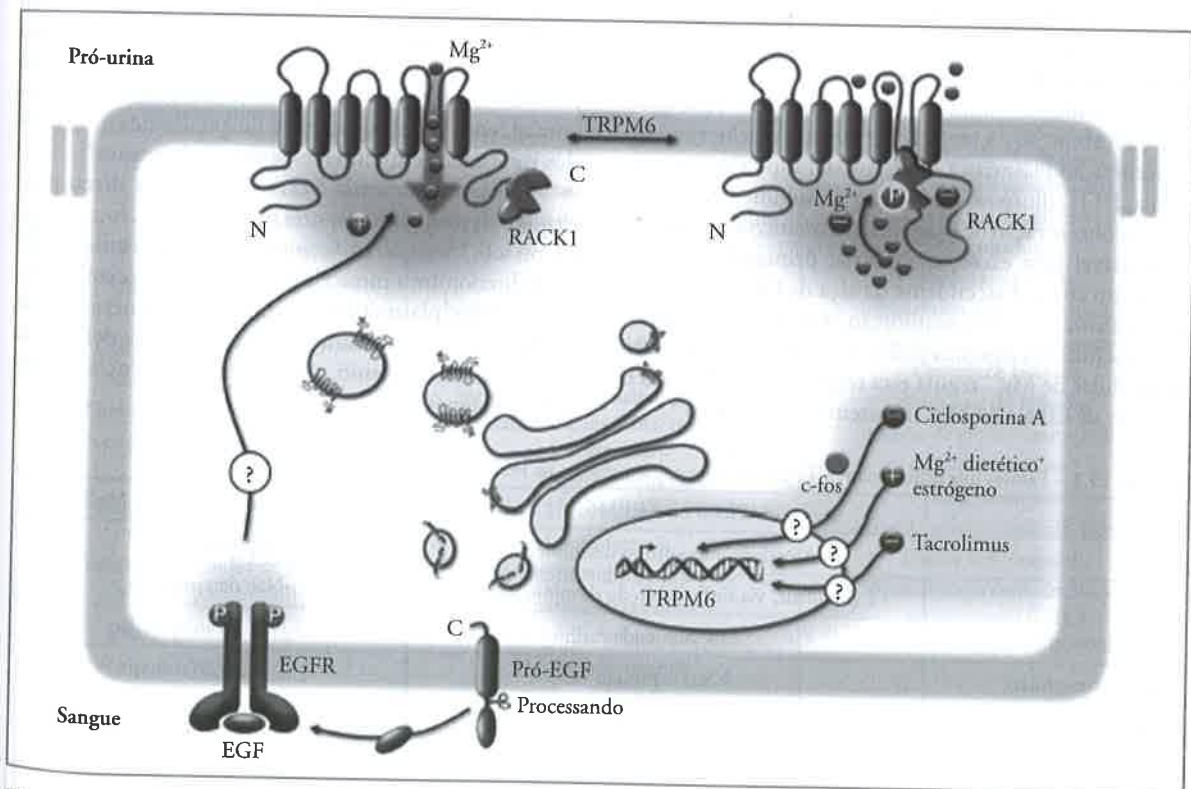


Figura 15.6 – Resumo esquemático dos componentes moleculares envolvidos na regulação da TRPM6 de uma célula do túbulo contorcido distal. Tacrolimus e ciclosporina A regulam a expressão da TRPM6. Acidose metabólica aumenta a permeabilidade do canal aos cátions. O aumento da concentração intracelular de magnésio pode inibir sua atividade. Outros moduladores, como RACK1, REA e ATP, regulam a atividade do canal por meio de ligações com o domínio quinase. Estrógeno e EGF funcionam como hormônios magnesiotrópicos estimuladores da atividade da TRPM6. Adaptado de Cao *et al.*<sup>27</sup>.

O segundo hormônio magnesiopéico é o estrógeno. Sua relação na homeostase do magnésio foi sugerida a partir da observação de mulheres em menopausa que apresentavam redução significativa da hipermagnésúria com terapia de reposição hormonal. O estrógeno aumenta a atividade da TRPM6 por vias que envolvem seu receptor, porém são necessários mais estudos para o completo entendimento desse mecanismo. Sabe-se apenas que o tratamento com 17 $\beta$ -estradiol tem um rápido efeito estimulatório da TRPM6 ao promover a dissociação entre o REA e o domínio cinase.

Outros fatores foram relacionados à regulação da TRPM6, como, por exemplo, o fato de sua expressão ser afetada pela quantidade de magnésio presente na dieta, de modo que ela é aumentada na vigência de ingestão diminuída desse íon. Por outro lado, o uso prolongado de imunossuppressores como tacrolimus e ciclosporina A diminui a expressão renal de TRPM6, levando à hipermagnésúria. A acidose metabólica crônica também acarreta o mesmo efeito sobre esse canal<sup>26,27</sup>.

O cotransportador de cloreto de sódio sensível a tiazídicos (NCCT) está colocalizado com a TRPM6. Sabe-se que a inibição do NCCT promove diminuição da expressão renal de TRPM6. O mecanismo envolvido nesse processo permanece obscuro, mas este fato pode ser a explicação para a hipomagnesemia observada nos pacientes com síndrome de Gitelman<sup>27</sup>.

Todos esses fatores resumidos no quadro 15.1 apoiam o papel da TRPM6 na homeostase do magnésio, tornando o canal uma possibilidade terapêutica futura no manejo de pacientes com hipomagnesemia.

Os principais fatores responsáveis pelo equilíbrio entre a reabsorção e a excreção de magnésio pelos rins são: concentração plasmática de magnésio, hipo ou hipercalcemia, PTH, diuréticos, expansão de volume e ossos.

A concentração de magnésio plasmático é a principal responsável pela excreção urinária, principalmente no segmento cortical ascendente da alça de Henle. A hipomagnesemia diminui a reabsorção, ao contrário da hipomagnesemia. Há alguma evidência de que a concentração intracelular de Mg<sup>2+</sup> regula esta resposta, modificando o número de canais de Mg<sup>2+</sup> na membrana luminal<sup>28</sup>.

A hipercalcemia parece aumentar a excreção de magnésio devido ao fato de o cálcio competir com o transporte passivo de magnésio. Por outro lado, a hipercalcemia pode aumentar a reabsorção de Ca<sup>2+</sup> e Mg<sup>2+</sup>. Este fato se reflete nos portadores da síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica que apresentam hipermagnesemia devido à ausência do efeito inibitório da hipercalcemia na reabsorção de magnésio. Tanto os diuréticos de alça como os tiazídicos e diuréticos osmóticos causam hipermagnésúria, principalmente por diminuir o transporte de sódio, cloro e cálcio<sup>28</sup>.

A expansão de volume causa diminuição na reabsorção de sódio, água e magnésio por aumento do fluxo tubular que chega à alça de Henle, gerando um gradiente elétrico transtubular menor, comprometendo a reabsorção.

Aproximadamente 60% do magnésio total encontra-se nos ossos, na superfície óssea, na forma de cristais, pronto para a mobilização em estados de deficiência. A hipercalcemia que se dá em situações de hipomagnesemia pode, em parte, ser explicada pela troca ao nível da superfície óssea do cálcio pelo magnésio<sup>29</sup>.

## HIPOMAGNESEMIA

Na população geral, a prevalência de hipomagnesemia é de quase 7%, principalmente relacionada ao uso de medicamentos (por exemplo, diuréticos), desnutrição crônica e etilismo. No entanto, se forem considerados adultos com *diabetes mellitus*, a prevalência salta para 25%. Sabidamente, assim como a maioria dos distúrbios eletrolíticos, a hipomagnesemia ocorre no âmbito nosocomial, em 12% dos pacientes hospitalizados e até 60% dos internados em unidade de terapia intensiva<sup>30</sup>.

A hipomagnesemia é caracterizada por níveis plasmáticos de magnésio menores que 1,5mEq/L (ou < 1,mg/dL ou < 0,75mmol/L). Como o magnésio é um eletrólito de predomínio intracelular, mesmo que sejam detectados níveis plasmáticos normais de magnésio, ainda assim pode-se estar diante de um quadro de deficiência desse íon no organismo, a qual é dita deficiência funcional do magnésio<sup>30</sup>.

Quadro 15.1 – Fatores que influenciam a TRPM6 e suas consequências na homeostase do magnésio.

Efator	Efeito na TRPM6	Efeito na regulação do Mg <sup>2+</sup>
EGF	↑ Atividade, mecanismo desconhecido	Hipomagnésúria
RACK1	↑ Atividade, via fosforilação do domínio à cinase	Não determinado
Mg <sup>2+</sup> (intracelular)	↓ Atividade	↑ Excreção urinária
Mg <sup>2+</sup> (extracelular)	↓ Sua expressão	↑ Excreção urinária
Acidose	↓ Sua expressão e sua atividade	↑ Excreção urinária
Alcalose	↑ Sua expressão	↓ Excreção urinária
17 $\beta$ -estradiol	↑ Sua expressão	↓ Excreção urinária
Inibidores da calcineurina	↓ Sua expressão	↑ Excreção urinária
Tiazídicos	↓ Sua expressão	↑ Excreção urinária

Adaptado de Bindels, 2008.



Tratando-se de déficit na absorção e aumento das perdas gastrintestinais do íon, sabe-se que pacientes com diarreia crônica, esteatorreia, síndromes disabsortivas, os submetidos à ressecção intestinal, como pacientes em pós-operatório de cirurgia bariátrica para correção de obesidade, e portadores de doença inflamatória intestinal estão em risco. Outra etiologia cada vez mais frequente são os usuários crônicos de inibidores de bomba de prótons (omeprazol), devido a sua capacidade de diminuir a absorção intestinal de magnésio<sup>30</sup>.

Nas causas renais por aumento de excreção, encontram-se fatores extremamente comuns, como o uso de diuréticos de alça, hipercalcemia, necrose tubular aguda e distúrbios endocrinológicos como hipertireoidismo ou hiperaldosteronismo. Além daquelas causadas por nefrotoxicidade, nas quais se destacam o aciclovir, que promove aumento da excreção urinária de magnésio devido à inibição do cotransportador Na-K-2Cl na porção espessa ascendente da alça de Henle<sup>31</sup>, e mais recentemente a rapamicina (sirolimus), droga imunossupressora usada em transplantados renais, que também induz hipomagnesemia, com aumento da excreção urinária de Mg<sup>2+</sup> pelo mesmo mecanismo, além do aumento da expressão do TRMP6 por mecanismo compensatório. A hipomagnesemia induzida pela rapamicina pode ser revertida pelo uso da rosiglitazona, um membro da classe tiazolidinediona de agentes antidiabéticos, agonista para os receptores gama ativados pelo proliferador de peroxissomo (PPAR $\gamma$ ), que tem ação oposta em relação ao cotranspor-

tador Na-K-2Cl e ao TRPM6<sup>31</sup>. Lembrar ainda que a hipomagnesemia pode apresentar-se como fator agravante de nefrotoxicidade, como em portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida que utilizaram a zidovudina (AZT<sup>®</sup>), onde aqueles que tinham alterações séricas de Mg<sup>2+</sup> evoluíram com queda do ritmo de filtração glomerular<sup>33</sup>. Podemos então resumir as causas de hipomagnesemia por redistribuição, perda gastrintestinal e perda renal (Quadro 15.2).

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A imensa maioria dos casos de hipomagnesemia só será diagnosticada por meio de exames laboratoriais de rotina, pois o paciente, na maioria dos casos, é assintomático ou apresenta sintomas frustos. Quando surgem sintomas, normalmente os níveis de magnésio plasmáticos terão valores muito abaixo do esperado, e ocorrem alterações referentes aos sistemas cardiovascular, nervoso e endócrino/metabólico. A gravidade dos sintomas pode, em geral, não se correlacionar com os níveis séricos de magnésio. As principais manifestações clínicas são mostradas no quadro 15.3.

A hipomagnesemia acompanha muitas vezes outro distúrbio hidreletrolítico: a hipocalcemia. Trata-se de um evento frequente que ocorre em 40 a 60% dos casos, pode haver distúrbios subjacentes comuns à depleção de ambos os íons, entre os quais se destaca o uso de diuréticos ou diarreia. Maior atenção deve ser dada à impor-

Quadro 15.2 – Causas de hipomagnesemia.

Gastrintestinais	Renais	Redistribuição
<b>Ingestão diminuída</b>	Tubulopatias primárias/secundárias	Síndrome da "fome óssea" (pós-paratireoidectomia)
Alcoolismo	Diuréticos (alça e tiazídicos)	Acidose respiratória (correção)
Desnutrição	Fase poliúrica da necrose tubular aguda	Queimaduras
Nutrição parenteral sem magnésio	Diurese pós-obstrutiva	Pancreatite aguda
<b>Absorção diminuída</b>	Pós-transplante renal	Transfusão sanguínea maciça
Diarreia crônica	Nefrite intersticial/glomerulonefrites	Alcalose respiratória aguda
Deficiência de vitamina D	<b>Drogas nefrotóxicas:</b> aminoglicosídeos, anfotericina B, cisplatina, ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, aciclovir, pentamidina, digoxina, manitol, metotrexato	Gravidez e lactação
Síndromes disabsortivas	Hipercalcemia	Síndrome do <i>refeeding</i>
Síndrome do intestino curto	Hipocalcemia	Infusão de glicose/aminoácidos
Doença inflamatória intestinal	Hipofosfatemia	<i>Diabetes mellitus</i>
Fibrose cística	Hiperparatireoidismo primário	Catecolaminas
Hipomagnesemia intestinal primária	Hiperaldosteronismo	Proliferação celular acelerada (tumores)
Cirurgia bariátrica	Hipertireoidismo/tireotóxico	Dialise sem magnésio
Uso crônico de inibidor de bomba de prótons (omeprazol)	Hipercolesterolemia	Após cirurgia com circulação extracorporal (CEC)
<b>Perdas gastrintestinais</b>	Acidose metabólica	Sepse
Vômitos	Secreção inapropriada de hormônio antidiurético	
Diarreia	Expansão de volume	
Fístula intestinal ou biliar	Magnésúria renal primária (hipomagnesemia autossômica com hipocalciúria)	
Pancreatite aguda	Síndrome de Bartter/Gitelman	
Sonda nasogástrica aberta por tempo prolongado		
Abuso crônico de laxantes		

Quadro 15.3 – Manifestações clínicas.

<b>Sintomas gerais:</b> fraqueza generalizada, anorexia, apatia e depressão
<b>Alterações neuromusculares:</b> sinais de Chvostek e Trousseau, câimbras, tremores, mioclonia, nistagmo, <i>delirium</i> , tetania, vertigem, fraqueza ou paralisia dos músculos respiratórios, convulsões e coma
<b>Alterações cardiovasculares:</b> arritmias supra e ventriculares, potencialização da intoxicação digitalica, <i>torsade de pointes</i> , taquicardia ventricular, hipertensão, morte súbita, vasoespasmo coronariano e alterações ao ECG (aumento do intervalo PR e do intervalo QT, alargamento do QRS, achatamento onda P; inversão de onda T)
<b>Alterações metabólicas:</b> hipocalemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, alcalose metabólica
<b>Outros:</b> desenvolvimento de <i>diabetes mellitus</i> , redução da sobrevida de enxerto renal, potencialização da lesão renal aguda (LRA) isquêmica e nefrotóxica

tância dessa associação: a hipomagnesemia é a causa mais frequente de hipocalemia refratária à reposição, portanto, diante do doente com esse quadro, a reposição de magnésio se justifica, mesmo que seus níveis séricos estejam normais<sup>34</sup>.

A hipocalcemia, por sua vez, está relacionada aos casos de hipomagnesemia grave, pois, na ausência de mudanças na concentração sérica de cálcio, a redução do magnésio extracelular estimula a secreção de PTH. Em pacientes com concomitância de hipomagnesemia e hipocalcemia, o PTH está habitualmente normal ou baixo, indicando secreção inapropriadamente baixa de paratormônio<sup>34</sup>.

Alterações nos níveis séricos do  $Mg^{2+}$  também podem ser agravantes na lesão renal aguda isquêmica, visto que em estudos experimentais em ratos com modelo de LRA isquêmica, naqueles que possuíam níveis depletados de

magnésio, tiveram maior queda no ritmo de filtração glomerular e, além disso, quando foram suplementados com  $Mg^{2+}$  tiveram melhor recuperação do evento agudo quando comparados com o grupo controle (não suplementado)<sup>35,36</sup>.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da deficiência do magnésio exige atenção, pois o quadro clínico pode ser inespecífico ou estar ausente. Além disso, o nível plasmático do magnésio não é dosado rotineiramente. Em geral, as primeiras queixas são letargia e fraqueza. Quando o quadro se acentua, ocorre aumento na excitabilidade neuromuscular e, ao atingir níveis mais graves, surgem tremores, câimbras, convulsões generalizadas e/ou tetania. Além disso, pode levar a alguns tipos de arritmias cardíacas como prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes* e taquicardia atrial ou ventricular<sup>37</sup>.

A dosagem do magnésio urinário de amostra coletada durante 24 horas (ou em amostra de urina isolada) pode auxiliar na determinação etiológica da hipomagnesemia. Valores normais variam de 1 a 8%. Se a perda for extrarrenal, o rim tentará compensá-la aumentando a reabsorção desse cátion, de modo que sua fração de excreção será menor que 2% (excreção urinária de 1mEq/dia). No entanto, se o local de perda for o próprio rim, essa fração citada será maior que 4%. Assim, na vigência de hipomagnesemia, espera-se encontrar hipomagnesúria, caso os mecanismos renais estejam intactos. A identificação de magnesúria normal ou até elevada é apontada para o sítio renal como etiologia do desequilíbrio da homeostase do magnésio<sup>37</sup> (Fig. 15.7).

A seguinte fórmula demonstra como calcular a fração de excreção de magnésio ( $FE_{Mg}$ ):

$$FE_{Mg} = (U_{Mg} \times P_{Cr}) / [(0,7 \times P_{Mg}) \times U_{Cr}] \times 100$$

onde  $U_{Mg}$  = concentração urinária do magnésio;  $P_{Cr}$  = concentração plasmática da creatinina;  $P_{Mg}$  = concentração plasmática do magnésio;  $U_{Cr}$  = concentração urinária da creatinina<sup>37</sup>.

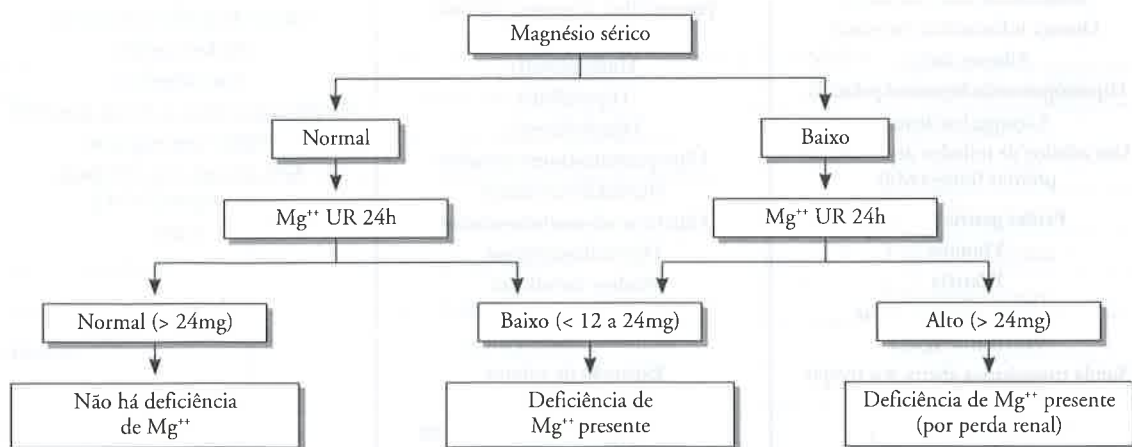


Figura 15.7 – Abordagem diagnóstica em hipomagnesemia. UR 25h = urina de 24 horas.

## TRATAMENTO

O principal regulador da reabsorção tubular de magnésio é o nível sérico do íon, assim elevações abruptas da concentração sérica de  $Mg^{2+}$  inibem o estímulo tubular para a reabsorção, podendo ocorrer perda de até metade do magnésio infundido por meio da excreção renal. Além disso, a captação celular de magnésio é lenta, e a restauração completa necessita de correção sustentada da hipomagnesemia<sup>22,37</sup>.

A escolha da via de reposição varia de acordo com a gravidade dos achados clínicos. Pacientes assintomáticos podem receber reposição por via oral, sem que isso acarrete problemas, ingerindo dois a quatro tabletes por dia. Cada tablete contém entre 5 e 7mEq (60 a 84mg de magnésio). Nos pacientes com deficiência mais acentuada, mas que ainda podem receber a reposição por via oral, seis a oito tabletes em doses fracionadas resolverão o distúrbio. O efeito colateral mais comumente encontrado na reposição por via oral do magnésio é a diarreia<sup>37</sup>.

O óxido de magnésio é geralmente fornecido em comprimidos de 400mg, que contém 30mEq/L de magnésio cada; a administração recomendada é de quatro a seis comprimidos por dia. Já o pidolato de magnésio (Pidomag<sup>®</sup>) é fornecido em flaconetes de 1,5 grama que contém 130mg de  $Mg^{2+}$ , sendo recomendado dois flaconetes por dia.

A quantidade de magnésio contida em cada formulação é variável, bem como a dose com que podem provocar diarreia. As principais formulações são apresentadas no quadro 15.4.

Na deficiência grave ou nas sintomáticas, a reposição por via intravenosa do íon é segura, mas requer 8 a 12 gramas de sulfato de magnésio, divididos em doses nas primeiras 24 horas, seguidos de 4 a 5 gramas diariamente por 3 a 4 dias. Durante a reposição, o paciente deve permanecer com monitorações cardíaca e neurológica rigorosas, além do controle dos reflexos tendíneos e padrão respiratório<sup>37</sup>.

Nos casos de hipocalcemia/hipomagnesemia com tetania ou arritmias ventriculares, ambas relacionadas ao distúrbio eletrolítico, deve-se administrar, em infusão

lenta, 50mEq por via intravenosa de magnésio ao longo de 8 a 24 horas. A dose pode ser repetida tanto quanto necessário para manter a concentração sérica acima de 1mg/dL. O magnésio sérico deve ser monitorado em intervalos regulares de 12 a 24 horas durante a terapia, que deve continuar por vários dias, em virtude da baixa conservação renal de  $Mg^{2+}$  e à lenta redistribuição do déficit intracelular do íon<sup>22</sup>.

É importante considerar a necessidade de reposição de cálcio, potássio e fosfato em pacientes com hipomagnesemia. A deficiência de vitamina D frequentemente coexiste e deve ser tratada com vitamina D por via oral ou parenteral, ou 25(OH)-vitamina D.

A hipomagnesemia causada por diuréticos tiazídicos ou de alça é resolvida com a suspensão da medicação. Contudo, na impossibilidade de retirada da medicação, o uso concomitante de diurético poupador de potássio (Amiloride<sup>®</sup>) está indicado. Essas medicações são utilizadas na tentativa de diminuir a perda urinária de magnésio nas situações de lesão tubular<sup>22</sup>.

## HIPERMAGNESEMIA

É definida por níveis plasmáticos acima de 2,4mg/dL, apesar de os sintomas só começarem a aparecer com níveis acima de 4mg/dL. Ocorre principalmente pela diminuição da função renal, quando a filtração glomerular cai abaixo de 30mL/min, mas comumente menor que 10mL/min, e pela sobrecarga de magnésio ingerido ou infundido, sendo encontrada em 10 a 15% dos pacientes hospitalizados<sup>22,38</sup>.

Pacientes com doença renal crônica avançada têm níveis séricos de magnésio entre 2,4 e 3,5mg/dL. Porém, a hipermagnesemia grave e sintomática pode ser induzida em pacientes com declínio de função renal, mas que ingeriram magnésio, seja como antiácido, seja como laxativo.

A ingestão por via oral pode levar à hipermagnesemia quando a quantidade ingerida excede a excreção renal e é mais frequente nos pacientes com distúrbios gastrintestinais, que podem aumentar a absorção de magnésio. A administração de sulfato de magnésio em obstetrícia, com a finalidade de diminuir a excitabilidade neuromuscular em mulheres com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, pode levar à hipermagnesemia. Outras situações descritas são: cetoacidose diabética, ingestão de lítio, estados hipercatabólicos (por exemplo, síndrome de lise tumoral), intoxicação por teofilina ou síndrome leite-álcali<sup>38</sup>. As principais causas de hipermagnesemia estão representadas no quadro 15.5.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Normalmente, a hipermagnesemia é leve e assintomática. Contudo, níveis maiores que 4,8mg/dL podem levar a sintomas específicos, particularmente nos sistemas neuromuscular e cardiovascular, e hipocalcemia<sup>38</sup>. Há uma relação aproximada entre os níveis séricos e a sintomatologia apresentada, descrita no quadro 15.6.

Quadro 15.4 – Sais de magnésio orais disponíveis.

Sal de magnésio	Dose (mg/g)	Diarreia
Sulfato	100	++
Óxido	400	+++
Hidróxido	410	++
Citrato	53	++
Pidolato	130	+
Lactato	120	+
Cloreto	120	+
Gluconato	58	+/-



Quadro 15.5 – Causas de hipermagnesemia.

<b>Aumento da ingestão:</b> catárticos, administração excessiva de magnésio: oral, retal, parenteral; rara em pacientes com função renal normal
<b>Diminuição da excreção:</b> antiácidos, laxativos, lítio, diuréticos, poupadores de potássio, conteúdo alto de magnésio no dialisato, doença renal crônica avançada, hipercalcemia hipocalciúrica familiar
<b>Mobilização rápida de tecidos moles:</b> traumatismo, rabdomiólise, queimaduras extensas, choque, sepse, pós-ressuscitação cardíaca
<b>Outros:</b> insuficiência adrenal, hipotireoidismo, hipotermia, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, cetoacidose diabética, estados hipercatabólicos, síndrome leite álcali, hiperparatireoidismo primário, tratamento de intoxicação por teofilina

Quadro 15.6 – Relação entre manifestações clínicas e grau de hipermagnesemia.

4,8-7,2mg/dL	Letargia, tontura, diminuição dos reflexos tendíneos
7,2-12mg/dL	Sonolência, hipocalcemia, ausência de reflexos tendíneos, bradicardia, alterações ao ECG
> 12mg/dL	Paralisia muscular, bloqueio cardíaco completo (BAVT), parada cardíaca e/ou respiratória

Os sintomas neuromusculares são os mais frequentemente observados, pois o magnésio reduz a transmissão neuronal e diminui a transmissão do impulso ao longo da junção neuromuscular, promovendo um efeito semelhante ao curare. Pode levar à letargia e fraqueza, que podem progredir em falência respiratória com acidose respiratória, diminuição dos reflexos tendíneos profundos, paralisia e coma<sup>38,39</sup>.

O magnésio é um bloqueador efetivo dos canais de cálcio, tanto no meio extra quanto no intracelular. Vários achados eletrocardiográficos foram descritos quando os níveis de magnésio estiveram entre 6 e 12mg/dL. Entre eles estão inclusos: prolongamento do intervalo PR, aumento da duração de QRS e aumento do intervalo QT. Níveis elevados, maior que 10mmol/L, podem cursar com bloqueios cardíacos e até parada cardiorrespiratória em assistolia. Outros sinais que podem ser encontrados são hipomotilidade gastrointestinal, rubor facial e dilatação das pupilas<sup>38,39</sup>.

## TRATAMENTO

A monitoração deve incluir função renal, estudo do equilíbrio acidobásico e acompanhamento cardiológico e neurológico. O tratamento da hipermagnesemia deve envolver a busca e interrupção do fator desencadeador e aumento do *clearance* do magnésio do líquido extracelular. Hidratação vigorosa deve ser tentada, se possível. Nos indivíduos com função renal normal e hipermagnesemia,

geralmente a causa é a oferta aumentada, e a suspensão da reposição é o suficiente para normalização dos níveis séricos. Nos pacientes com sintomas ou com função renal alterada, hemodiálise ou diálise peritoneal são efetivas. Contudo, na fase aguda, pode-se administrar gluconato de cálcio (100 a 200mg de cálcio elementar) como antagonista ou não usar diuréticos de alça, que aumentam a excreção de magnésio pela porção espessa ascendente da alça de Henle<sup>38</sup>.

## USO TERAPÊUTICO DO MAGNÉSIO

O uso do magnésio está amplamente comprovado e difundido em diversas doenças, com bom nível de evidência, sustentados pela literatura: no tratamento da pré-eclâmpsia e eclâmpsia, no manejo das arritmias supra e ventriculares, principalmente no *torsade de pointes*, mas também em fibrilação atrial, estando presente nos *guidelines* das sociedades de cardiologia sobre infarto agudo do miocárdio, parada cardiorrespiratória e arritmias (nível de evidência A)<sup>40</sup>. Já em pacientes com crise aguda de asma, broncospasm refratário e portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, a reposição de sulfato de magnésio melhora o pico expiratório ao final do primeiro minuto, confirmado por *espirometria*, e reduz o número de crises e de internações hospitalares. É usado rotineiramente no tratamento de dispepsias, na melhora dos sintomas de enxaqueca e constipação intestinal (nível de evidência B)<sup>40</sup>.

Alguns estudos recomendam o uso de magnésio no período pré-operatório de pacientes com feocromocitoma, devido à utilização uso de antagonistas  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos, sendo o magnésio efetivo no controle de crises de feocromocitoma<sup>39</sup>.

Em doenças cerebrovasculares, o magnésio tem sido cada vez mais estudado, como em pacientes com acidente vascular encefálico, para melhorar a hipertensão, disfunções cognitivas, mas sem comprovação em relação à queda na mortalidade destes doentes. Já em pacientes com hemorragia subaracnoide, o uso de sulfato de magnésio como adjuvante à nimodipina no controle do vasospasmo tem-se mostrado efetivo, entretanto o último trial realizado (iMASH-trial) não mostrou benefício no uso de sulfato de magnésio por via intravenosa nas primeiras 48 horas, em relação a mortalidade, desfecho neurológico, incidência de vasospasmo, diminuição da hemorragia ou da incidência de ressangramento<sup>40</sup>.

Em pacientes que tiveram infarto agudo do miocárdio e sofreram arritmias ventriculares após trombólise e/ou angioplastia, a hipomagnesemia esteve associada com pior desfecho, sendo que, em pacientes de alto risco coronariano que sofrem eventos agudos, tem-se proposto o uso de sulfato de magnésio; entretanto, o último trial realizado (MAGIC trial) mostrou-se negativo em relação a desfechos primários (mortalidade)<sup>40</sup>.

## CONCLUSÃO

O estudo do metabolismo magnésiano constitui atualmente um campo em plena expansão, após grande pe-

modo de ignorância dos déficits magnesianos e de suas repercussões sobre a saúde. Além disso, torna-se cada vez mais comum o aparecimento de alterações em relação aos níveis séricos de magnésio induzidos por drogas, sendo as mais utilizadas: diuréticos, laxantes, aminoglicosídeos, drogas imunossupressoras usadas em transplantes renais (inibidores da calcineurina e mais recentemente a rapamicina)<sup>39</sup>.

Os distúrbios eletrolíticos que envolvem o magnésio são extremamente complexos e envolvem desde comportamentos sociais, uso de medicações, até mesmo o tipo de dieta. Ao investigar esse distúrbio, é necessário ter a completa noção das funções intra e extracelulares do íon e entender qual o mecanismo fisiopatológico que o originou, a fim de que possa ser feito um diagnóstico preciso e um tratamento precoce e correto.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Carlson RW. Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med* 1993; 21: 203-209.
- Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83: 302-320.
- Elin RJ. Magnesium: The fifth but forgotten electrolyte. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 616-622.
- Gums JG. Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 1569-1576.
- Spiegel DM. Magnesium in Chronic Kidney Disease: Unanswered Questions. *Blood Purif* 2011; 31: 172-176.
- Ishimura E, Okuno S, Nishizawa Y. Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Magnes Res* 2007; 20: 237-244.
- Seo JW, Park TJ. Magnesium metabolism. *Electrol Blood Press* 2008; 6: 86-95.
- Rashad JB, Ka H. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnes Res* 2007; 20: 107-129.
- Noronha JL, Matuschak GM. Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Med* 2002; 28: 667-679.
- Saris NE, Mervaala E, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000; 294: 1-26.
- Sanders GT, Huijgen HJ, Sanders R. Magnesium in disease: a review with special emphasis on the serum ionized magnesium. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 1011-1033.
- Huijgen HJ, Soesan M, Sanders GT. Magnesium levels in critically ill patients. What should we measure? *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 688-695.
- Whang R, Hampton EM, Whang DD. Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 220-226.
- Moe SM. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 213-218.
- Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 2003; 24: 47-66.
- Alexander RT, Hoenderop JG, Bindels RJ. Molecular determinants of magnesium homeostasis: insights from human disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1451-1458.
- Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: 599-605.
- McCredie D, Milford D, Lifton RP. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular  $Mg^{2+}$  resorption. *Science* 1999; 285: 103-106.
- Kausalya PJ, Amasheh S, Hunziker W. Disease-associated mutations affect intracellular traffic and paracellular  $Mg^{2+}$  transport function of Claudin-16. *J Clin Invest* 2006; 116: 878-891.
- Hou J, Renigunta A, Waldegger S et al. Claudin-16 and claudin-19 interaction is required for their assembly into tight junctions and for renal reabsorption of magnesium. *PNAS* 2009; 106: 15350-15355.
- Schlingmann KP, Waldegger S, Gudermann T. TRPM6 and TRPM7 – Gatekeepers of human magnesium metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 813-821.
- Mount DB, Yu ASL. Magnesium Transport. In Brenner BM *Brenner & Rector's. The Kidney*, 8th ed. W.B. Saunders: Philadelphia/London, 2007, pp 192-195.
- Wijit J, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Epithelial  $Mg^{2+}$  channel TRPM6: insights into the molecular regulation. *Magnes Res* 2009; 22: 127-132.
- Voets T, Niliust B, Bindels RJM et al. TRPM6 forms the  $Mg^{2+}$  influx channel involved in intestinal and renal  $Mg^{2+}$  absorption. *J Biol Chem* 2004; 279: 19-25.
- Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Epithelial  $Ca^{2+}$  and  $Mg^{2+}$  channels in health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 15-26.
- Nijenhuis T, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Downregulation of  $Ca^{2+}$  and  $Mg^{2+}$  Transport Proteins in the Kidney Explains Tacrolimus (FK506)-Induced Hypercalciuria and Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 549-557.
- Cao G, Hoenderop JG, Bindels RJ. Insight into the molecular regulation of the epithelial magnesium channel TRPM6. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 373-378.
- Negri AL. [Hereditary disorders of magnesium reveal new proteins implicated in its renal transport]. *Nefrologia* 2008; 28: 549-553.
- Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 2003; 24: 47-66.
- Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1616-1622.
- Seguro AC, Andrade L, Rebouças, NA. Down-regulation of  $Na^{+}$  transporters and AQP2 is responsible for acyclovir-induced polyuria and hypophosphatemia. *Kidney Inter* 2004; 65: 175-183.
- Alexandre C.d.S, Andrade L, Seguro AC. Rosiglitazone prevents sirolimus-induced hypomagnesemia, hypokalemia, and down-regulation of NKCC2 protein expression. *Am J Physiol* 2009; 297: 916-922.
- Seguro AC, Helou CMB, Campos SB. Effects of hypokalemia and hypomagnesemia on zidovudine (AZT) and didanosine (ddI) nephrotoxicity in rats. *Clin Nephrol* 2003; 59: 267-272.
- Al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiological and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 737-752.
- Seguro AC, Silva JC. Efeito da hipomagnesemia e da suplementação de magnésio sobre a insuficiência renal aguda pós-iscêmica. *Rev Med (FMUSP)* 2002; 81: 1-7.
- Seguro AC, Andrade L, Coimbra TM. Magnesium supplementation combined with N-acetylcysteine protects against postischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3339-3349.
- Brito VP, Vendrame LS, Scatollini, M. Magnésio. In Lopes RD. *Equilíbrio Ácido-Base e Hidroeletrolítico*, 3ª ed. Atheneu: S. Paulo, 2009, pp 169-184.
- Nascimento MM, Vieira MC, Riella MC. Metabolismo do cálcio, fósforo e magnésio. In Riella MC (ed). *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos*, 5ª ed. Atheneu: S. Paulo, 2010, pp 231-237.
- Topf JM, Murray PT. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 195-206.
- Herroeder S, Schonherr ME, Hollmann MW. Magnesium – Essentials for Anesthesiologists. *Anesthesiology* 2011; 114: 1-23.

## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DAS INTERAÇÕES (*CROSS-TALK*) ENTRE PULMÃO E RIM

Krasnalhia Lívia Soares de Abreu  
Geraldo Bezerra da Silva Junior  
Elizabeth De Francesco Daher



### INTRODUÇÃO

O termo “síndrome pulmão-rim” durante muito tempo foi sinônimo da combinação de hemorragia alveolar e glomerulonefrite rapidamente progressiva, causada por condições imunológicas raras, tais como a doença de Goodpasture e a granulomatose de Wegener, e doenças infecciosas como a leptospirose e a hantavirose. As descobertas recentes sobre a fisiopatologia da doença no paciente crítico deram noções mais básicas da complexa interação entre os órgãos acometidos em pacientes com síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, o que foi apropriadamente chamado de *slippery slope of critical illness*<sup>1</sup>.

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação grave dos pacientes críticos em unidades de terapia intensiva (UTI), aumentando a mortalidade<sup>2-5</sup>. Lesões de outros órgãos induzidas por LRA têm sido recentemente sugeridas, incluindo os pulmões<sup>6</sup>. Por exemplo, LRA induz a apoptose de células cardíacas e a produção de interleucina (IL)-1 e fator de necrose tumoral (TNF) alfa em um modelo de isquemia-reperusão renal em rato<sup>7</sup>. LRA aumenta citocinas pró-inflamatórias no córtex cerebral e no hipocampo, ativa a microglia e influencia a atividade locomotora em ratos<sup>8</sup>. Estudos experimentais recentes com modelos de roedores sugerem que LRA pode ser causa indireta de lesão pulmonar aguda (LPA) e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). A mortalidade nos casos de insuficiência respiratória aguda é superior a 50%, podendo chegar a 80% quando associada à LRA<sup>9</sup>.

A ventilação mecânica é um componente padrão da terapia nos pacientes criticamente doentes internados em UTIs e é amplamente utilizada para suporte respiratório.

Recentes estudos experimentais e clínicos demonstraram que a ventilação com pressão positiva pode agravar as lesões preexistentes no pulmão e causar danos ventilatório, o que tem sido associado com o desenvolvimento da inflamação sistêmica e disfunção múltipla de órgãos, incluindo insuficiência renal. Estudos experimentais anteriores e alguns relatos clínicos têm demonstrado um efeito significativo da ventilação mecânica na função renal.

O atual entendimento das interações pulmão-rim inclui os efeitos sobre o rim na SARA e ventilação mecânica e as evidências emergentes dos efeitos bidirecionais deletérios do *cross-talk* entre pulmão e rim.

O entendimento da fisiopatologia da lesão pulmonar associada com LRA e o desenvolvimento de um novo tratamento para LRA complicada com insuficiência pulmonar aguda será crucial para melhorar o prognóstico dos pacientes com LRA.

### *CROSS-TALK* FISIOLÓGICO PULMÃO-RIM

Em circunstâncias normais, os pulmões e os rins trabalham juntos para manter o equilíbrio acidobásico no corpo, de acordo com a relação descrita pela equação de Henderson-Hasselbalch<sup>10,11</sup>:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log (\text{concentração base/ácido})$$

A reação ácido carbônico-bicarbonato é o sistema de tamponamento principal do líquido extracelular. O bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) dissocia-se em  $\text{CO}_2$  e água na presença da enzima anidrase carbônica. O quociente



acidobásico na equação acima seria a concentração de  $\text{HCO}_3^-$  dividida pela concentração de  $\text{CO}_2$ . A concentração de  $\text{CO}_2$  está relacionada com a pressão parcial de  $\text{CO}_2$  no sangue arterial pela solubilidade constante 0,03. Assim, a equação Henderson-Hasselbalch pode ser reescrita da seguinte forma:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \left[ \frac{\text{HCO}_3^- \text{ concentração}}{0,03 \times \text{PaCO}_2} \right]$$

Pelo fato de a concentração de  $\text{HCO}_3^-$  ser normalmente regulada pelos rins, e a  $\text{PaCO}_2$  determinada pela ventilação alveolar, a relação também pode ser reescrita conceitualmente como:

$$\text{pH} = \text{pK} + (\text{pulmões/rins})$$

Uma diminuição na concentração de  $\text{HCO}_3^-$  (acidose metabólica)<sup>12</sup> ocorre devido a aumento da quantidade de ácido no corpo ou perda global de  $\text{HCO}_3^-$ , o que provoca aumento da ventilação alveolar (alcalose respiratória)<sup>13</sup>, que tende a restabelecer o equilíbrio entre os dois e, assim, trazer o pH arterial para baixo (acidemia), voltando ao normal. Isso pode ser pensado como compensação respiratória para a acidose metabólica. O aumento na concentração de  $\text{HCO}_3^-$  (alcalose metabólica)<sup>14</sup> provoca elevação no pH arterial (alcalemia), que tende a diminuir a ventilação alveolar (acidose respiratória)<sup>15</sup>. Neste caso, no entanto, a compensação respiratória é geralmente menos vigorosa, porque o efeito estimulante respiratório da hipercapnia é muito mais forte do que o efeito depressor respiratório de alcalemia. Em ambos os casos, as alterações respiratórias são imediatas (em alguns minutos), devido à rapidez de equilíbrio entre o gás alveolar e o sangue capilar pulmonar.

A apresentação clínica da cetoacidose diabética é um exemplo de compensação respiratória para a acidose metabólica grave. Pacientes com este transtorno podem hiperventilar para níveis de  $\text{PaCO}_2 \leq 10\text{mmHg}$ , o que diminui (mas não completamente) sua acidemia grave. Por outro lado, nas circunstâncias menos frequentes de alcalose metabólica primária, como é visto com vômitos prolongados ou com a ingestão de excesso de álcalis, os pacientes geralmente se apresentam apenas com hipercapnia modesta (por exemplo,  $\text{PaCO}_2$  48-50mmHg), apesar de pH acima de 7,60.

O aumento na  $\text{PaCO}_2$  estimula os rins a reter  $\text{HCO}_3^-$ , produzindo alcalose metabólica, que tende a normalizar o pH arterial. Por outro lado, a hipocapnia provoca aumento da perda de  $\text{HCO}_3^-$ , causando acidose metabólica compensatória, que diminui o pH arterial. As respostas do rim para distúrbios respiratórios acidobásicos ocorrem muito mais lentamente. Como resultado, uma vez que o tampão ácido carbônico/ $\text{HCO}_3^-$  age imediatamente, mas é relativamente fraco, alterações súbitas no estado acidobásico respiratório causam mais mudanças repentinas e graves no pH arterial.

Um exemplo de ajuste mais gradual do estado metabólico com alterações no estado ventilatório é a acidose respiratória em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Quando esses pacientes se apresentam

em exacerbação podem apresentar acidemia grave se a hipercapnia se desenvolveu rapidamente, enquanto a  $\text{PaCO}_2$ , mesmo em um paciente clinicamente estável, tende a ser associada a pH muito mais normal.

Os rins também regulam o equilíbrio de líquidos no corpo, e a desregulação no estado do volume corporal pode afetar a função pulmonar<sup>10</sup>, como será discutido a seguir.

## PULMÃO URÊMICO NA LRA

"Pulmão urêmico" é um termo que descreve uma complicação pulmonar observada em pacientes urêmicos. Lange<sup>16</sup> descreveu esta condição na literatura pela primeira vez em 1901, e os achados da radiografia de tórax evidenciando opacidade hilar com uma periferia radio-transparente, posteriormente, foram relatados na década de 1930. A fisiopatologia do pulmão urêmico foi relatada como tendo participação da sobrecarga de volume e do aumento do extravasamento capilar, possivelmente causada por substâncias urêmicas<sup>17</sup>. No entanto, alguns grupos observaram alterações inflamatórias nas lesões pulmonares em pacientes urêmicos. Hopps e Wissler<sup>18</sup> analisaram o pulmão em amostras de autópsia de 107 pacientes urêmicos e 429 pacientes não urêmicos, evidenciando a formação de membrana hialina e exsudatos de células inflamatórias nos alvéolos e descreveram essas mudanças como pneumonite urêmica. Rackow e Fein<sup>19</sup> examinaram a pressão capilar pulmonar e o fluido do lavado broncoalveolar em dois pacientes com LRA e não encontraram sobrecarga de volume nem aumento da concentração de proteínas, indicando que a sobrecarga de líquidos não é necessária para causar lesões pulmonares em pacientes urêmicos. Bleyl *et al*<sup>20</sup> examinaram 66 casos de autópsia e relataram que a formação de membrana hialina foi encontrada não apenas na insuficiência renal crônica, mas também em todos os pacientes com LRA. Dados da literatura mostram que o edema pulmonar encontrado no estágio final da doença renal crônica terminal (DRCT) pode ser rapidamente resolvido por indicação de diálise com ultrafiltração, enquanto os pacientes com insuficiência respiratória aguda complicada com LRA apresentam uma mortalidade significativamente maior, mesmo se tratados por diálise<sup>21,22</sup>. Assim, não só sobrecarga de fluidos e aumento da permeabilidade vascular, mas também alterações inflamatórias, contribuem para a patogênese do pulmão urêmico, especialmente na LRA.

## EFEITO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA NA FUNÇÃO RENAL

A lesão pulmonar aguda (LPA)/síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) foi descrita pela primeira vez em 1967 por Ashbaugh *et al*<sup>23</sup>. LPA/SARA podem ser causadas por fatores diretos (lesão pulmonar) e indiretos (disfunção sistêmica)<sup>24</sup>.

Ventilação mecânica é comumente utilizada para suporte respiratório e tratamento de LPA/SARA nas UTIs. Pacientes com comprometimento respiratório grave são

tratados adicionalmente com pressão positiva nas vias aéreas: *positive end-expiratory pressure* (PEEP) ou *continuous positive airway pressure* (CPAP), na tentativa de melhorar a oxigenação. Consequências fisiológicas da ventilação mecânica na função pulmonar e cardíaca têm sido estudadas extensivamente, e muitos pesquisadores têm mostrado que a ventilação com pressão positiva afeta o retorno venoso, a pré-carga cardíaca, a resistência vascular pulmonar e a pós-carga cardíaca. Além desses efeitos, a ventilação mecânica pode piorar a lesão pulmonar e causar lesões pela própria ventilação mecânica, como o barotrauma, resultando em reação inflamatória local e sistêmica, disfunção de órgãos e aumento da morbimortalidade<sup>25</sup>.

Drury *et al*<sup>26</sup> relataram a primeira observação de alterações na função renal relacionadas com a ventilação com pressão positiva em 1947. Eles observaram uma queda do fluxo sanguíneo renal, do ritmo de filtração glomerular (RFG) e da produção de urina, utilizando métodos-padrão de avaliação (*clearances* de ácido para-amino-hipúrico e inulina) após administração de CPAP em um estudo com humanos saudáveis.

Murdaugh *et al*<sup>27</sup> e Sladen *et al*<sup>28</sup> descreveram alterações de diversos parâmetros da função renal, incluindo RFR, fluxo sanguíneo e *clearance* de água livre, em estudos observacionais utilizando CPAP e ventilação mecânica intermitente (VMI) em pacientes anestesiados com função pulmonar normal.

Estudos em humanos para examinar o efeito da ventilação mecânica (VM) foram realizados utilizando pacientes acordados, sem doença pulmonar, nos quais a diminuição da diurese e o aumento do hormônio anti-diurético (HAD) foram observados com a instituição de VM, mas nenhuma mudança foi observada no *clearance* de água livre<sup>29</sup>.

Estudos semelhantes foram repetidos posteriormente em pacientes com insuficiência respiratória aguda e, novamente, um declínio na produção de urina foi observado, porém, sem nenhuma mudança no RFG, *clearance* de água livre ou excreção de sódio. Estes estudos preliminares sugerem que os efeitos da ventilação com pressão positiva sobre a função renal são principalmente manifestados por diminuição imediata e reversível na produção de urina<sup>25</sup>.

Hall *et al*<sup>30</sup> observaram redução de 40% na taxa de produção da urina, de 23% no *clearance* de creatinina e de 63% na excreção urinária de sódio com 10cmHg de PEEP em cães saudáveis anestesiados. Resultados semelhantes foram publicados por outros autores, que também observaram um declínio significativo no fluxo sanguíneo renal<sup>31-33</sup>. Deterioração da função renal imediata com a instituição de PEEP, medido pelo *clearance* de inulina ou de creatinina, foi observada repetidamente em vários modelos animais e em estudos clínicos<sup>34-41</sup>.

Annat *et al*<sup>42</sup>, comparando o modo assistido controlado a volume e o com pressão positiva contínua, em sete pacientes de UTI com função cardiovascular e renal normal, verificaram que o fluxo sanguíneo renal, o ritmo de filtração glomerular, o débito urinário e a excreção de

sódio diminuem significativamente após 1 hora de PEEP. Todas essas mudanças foram revertidas quando a PEEP foi retirada. Ueda *et al*<sup>43</sup> e Marquez *et al*<sup>44</sup> relataram achados semelhantes em pequenos estudos em UTIs, estudando oito pacientes com traumatismo e oito pacientes clínicos necessitando de ventilação mecânica, ambos com e sem 10cmHg de PEEP.

Kaukinen e Eerola<sup>41</sup> estudaram uma população de pacientes semelhantes e observaram diminuição na produção de urina, aumento da osmolaridade urinária, e tendência para diminuição no RFG após 2 horas de PEEP. Mais recentemente, Andrivet *et al*<sup>45</sup> e Farge *et al*<sup>46</sup> não relataram nenhum efeito sobre o ritmo de filtração glomerular em seus estudos.

Gattinoni *et al*<sup>47</sup> compararam o uso da ventilação controlada mecanicamente (CMV) com PEEP (5cmHg) com baixa frequência de ventilação e remoção de dióxido de carbono em circulação extracorporeal em animais anestesiados e notaram aumento do débito cardíaco, resistência vascular periférica e resistência vascular sistêmica. Observaram ainda aumento imediato do fluxo urinário, *clearances* osmolar e de creatinina, sugerindo que as mudanças renais podem estar relacionadas a outros fatores além da PEEP. Marquez *et al*<sup>44</sup> estudaram os efeitos da ventilação de alta frequência e com diferentes níveis de PEEP e descobriram que seus efeitos renais foram semelhantes aos encontrados com ventilação de baixa frequência.

Uma série de mecanismos tem sido proposta para explicar os efeitos da ventilação com pressão positiva sobre a função renal, incluindo: 1. redução do débito cardíaco; 2. redistribuição do fluxo sanguíneo intrarrenal; 3. estimulação de vias simpáticas e hormonais; e 4. liberação de mediadores inflamatórios sistêmicos como consequência do ventilador da lesão pulmonar induzida.

## ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES

Em 1947, a ventilação com pressão positiva demonstrou pela primeira vez efeitos na função renal e na perfusão<sup>26</sup>. Desde este primeiro estudo envolvendo indivíduos saudáveis que receberam pressão positiva contínua, uma variedade de mecanismos tem sido mostrada para alterar o débito cardíaco e resultando em alterações da função e perfusão renais<sup>25</sup>. Pressão intratorácica positiva diminui o retorno venoso e aumenta a pressão na veia cava, resultando em diminuição do volume circulante efetivo (pré-carga)<sup>28</sup>.

Há outros efeitos hemodinâmicos adversos da ventilação com pressão positiva (VPP) nas circulações pulmonar, sistêmica e renal. VPP tem mostrado comprimir as estruturas do mediastino e da vasculatura pulmonar, podendo resultar em aumento da pós-carga ventricular direita. Isso resulta em queda do débito cardíaco e em diminuição na perfusão renal independente dos efeitos sobre o retorno venoso. Da mesma forma, VPP em pacientes com aumento da pressão intratorácica (lesionado, pulmões rígidos ou parede torácica) ou pressão intra-abdominal (obesidade mórbida, síndrome comparti-

mental abdominal) pode agir diminuindo o fluxo sanguíneo renal pelo compressão da vasculatura renal com diminuição da pressão de perfusão renal levando a LRA<sup>48-50</sup>. O aumento das pressões da veia renal age diretamente na diminuição do fluxo sanguíneo renal e excreção urinária de sódio<sup>51</sup>.

### EFEITOS NEURO-HORMONAIS

Tem sido descrito que a VPP altera uma variedade de sistemas neuro-hormonais, incluindo ativação do sistema nervoso simpático, do eixo renina-angiotensina-aldosterona, da vasopressina (hormônio antidiurético) e liberação do peptídeo natriurético atrial (ANP). O resultado final de todas essas vias neuro-hormonais é a diminuição do fluxo sanguíneo renal, redução do RFG, retenção de líquidos (água e sal) e oligúria<sup>52</sup>.

Os primeiros pesquisadores postularam que o HAD é responsável pela diminuição do volume urinário e *clearance* de água livre, porque a maioria dos estudos observou aumento dos seus níveis no plasma e na urina durante ventilação com pressão positiva, embora o mecanismo pelo qual isto acontece permaneça inexplicado<sup>23</sup>. Foi mostrado ainda que a VPP aumenta a atividade da renina em modelos animais e humanos<sup>42,45,53</sup>.

Gauer *et al*<sup>55</sup> sugeriram que a diminuição do fluxo sanguíneo no leito vascular intratorácico em relação ao abdominal provoca diminuição da pressão atrial levando à ativação de receptores de estiramento atrial e consequente liberação de HAD. Esta hipótese foi refutada por Baratz e Ingraham<sup>55</sup> e Fewell e Bond<sup>33</sup>, que mostraram que a resposta renal à ventilação com pressão positiva foi mantida em cães com vagotomia cervical, sugerindo que alterações na secreção de HAD não ocorrem em função de mudanças na distensão no átrio esquerdo isoladamente.

Apesar de um aumento nos níveis de HAD ser visto nesses estudos, os pesquisadores não observaram correlação dos seus níveis com mudanças no fluxo de urina associadas à PEEP. Se o HAD foi o principal mecanismo do declínio observado no volume de urina, seria de esperar um aumento na osmolalidade urinária, o que não foi relatado.

Khambatta e Baratz<sup>29</sup> verificaram aumento nos níveis séricos de HAD, mas não associado à mudança no *clearance* de água livre. Kumar *et al*<sup>39</sup> estudaram pacientes com ventilação contínua pressão positiva (CPPV) e não encontraram nenhuma associação consistente entre nível de HAD e osmolalidade urinária ou *clearance* de água livre. Hemmer e Suter<sup>38</sup> mediram a excreção de HAD na urina de 24 horas em pacientes com insuficiência respiratória tratados com CMV e PEEP. Secreção de HAD foi maior e o balanço hídrico mais positivo, enquanto os pacientes estavam em CMV; no entanto, os níveis de HAD não foram associados com uma diminuição do *clearance* de água livre. Marquez *et al*<sup>32</sup> encontraram resultados semelhantes e concluíram que, embora o nível de HAD possa estar aumentado, o efeito é atenuado pela ventilação com pressão positiva.

O aumento da atividade da renina plasmática tem sido relatada durante ventilação com pressão positiva em

estudos clínicos e experimentais<sup>26,44,46,47,56</sup>. O aumento de duas vezes nos níveis de renina plasmática observado pode ser explicado por dois mecanismos: maior quantidade de sódio no néfron distal e estimulação do sistema nervoso simpático.

Fewell e Bond<sup>33</sup> observaram que a ventilação induzindo alterações na função renal persistiram apesar da pressão de perfusão renal constante. Embora o tônus simpático possa ser um mecanismo predominante de efeito adverso da PEEP, ele pode ser compensado se o fluxo sanguíneo renal for mantido<sup>57</sup>. Parece mais provável que a retenção de sódio comumente observada em pacientes em ventilação mecânica é causada por um aumento na atividade simpática mediada pela renina, que diminui o ritmo de filtração glomerular, reduzindo o fluxo sanguíneo e estimulando a aldosterona.

Estudos recentes sugerem que a redução do volume urinário e do teor de sódio associados à ventilação mecânica pode ser mediada por diminuição no peptídeo natriurético atrial (ANP)<sup>45,58,59</sup>. Níveis de ANP correlacionam-se significativamente com a pressão transmural atrial de enchimento, que diminuiu com PEEP<sup>58</sup>.

A supressão da liberação do ANP tem sido proposta como uma fonte de diminuição da diurese e do teor de sódio associado com VPP. Utilizando um modelo canino, Ramamoorthy *et al*<sup>59</sup> mostraram que os níveis plasmáticos de ANP se correlacionaram com aumento da pressão de enchimento do átrio direito e diminuíram com o início do VPP ( $p < 0,05$ ).

### MEDIADORES INFLAMATÓRIOS

Insuficiência respiratória aguda (IRpA) é a síndrome de desconforto respiratório caracterizada por início agudo, hipoxemia grave e infiltrados radiográficos bilaterais na ausência de hipertensão atrial esquerda<sup>60</sup>. Síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) é a forma mais grave da IRpA, uma condição inflamatória caracterizada por uma lesão no endotélio pulmonar<sup>61</sup>. Inúmeras evidências apontam para o papel das citocinas e quimiocinas na patogênese da SARA<sup>62-64</sup>.

Estudos clínicos e experimentais<sup>65</sup> têm demonstrado que uma resposta inflamatória pode ser provocada pela ventilação mecânica, resultando em piora de lesões pulmonares preexistentes. Lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica inclui complicações mecânicas de ventilação com pressão positiva, como pneumotórax, aumento da permeabilidade das células endoteliais e epiteliais, bem como aumento nos mediadores inflamatórios local e sistêmicos<sup>66,67</sup>. Douillet *et al*<sup>68</sup> mostraram que a própria ventilação mecânica pode alterar a expressão de nucleotídeos e purinoceptor no rim.

Imai *et al*<sup>69</sup> usaram um modelo de insuficiência respiratória em coelho (aspiração ácida), com ambas as estratégias de ventilação gerando ou não lesão induzida e níveis variáveis de oxigenação e dióxido de carbono para demonstrar que as estratégias de ventilação podem precipitar LRA. Esses autores demonstraram que os prejuízos gerados pela ventilação se relacionavam a uma varie-



dade de citocinas inflamatórias (IL-8 e proteína quimio-tática de monócitos-1, entre outros) e também que estas estratégias induziam a apoptose de células epiteliais nos rins e intestinos, fornecendo uma evidência concreta do *cross-talk* entre órgãos distantes.

Ranieri *et al*<sup>70</sup> observaram em um estudo controlado randomizado de 44 pacientes com SARA que uma estratégia de ventilação mecânica protetora (menor volume corrente e maior PEEP) induziu menor resposta inflamatória sistêmica e intrapulmonar (medida dos níveis de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 no plasma e no lavado broncoalveolar). Eles verificaram que essa estratégia de proteção pulmonar levou menos pacientes à disfunção de órgãos, com maior diminuição na incidência de insuficiência renal aguda. Além de uma variedade de citocinas inflamatórias, a via do óxido nítrico (NO) tem sido implicada neste fenômeno. O NO exerce efeitos citotóxicos de forma sistêmica e renal, desempenhando papéis importantes em uma variedade de funções celulares, incluindo as permeabilidades vascular e epitelial e apoptose<sup>71</sup>. Está bem documentado que a inibição não seletiva da óxido nítrico sintase (NOS) leva ao aumento da pressão arterial sistêmica e marcante vasoconstrição renal.

Além de mudanças no NOS e seus metabólitos, eles mostraram que o nível de fator de crescimento endotelial no plasma está elevado nos animais que foram submetidos à VPP com estratégias prejudiciais de ventilação. Sabe-se que o óxido nítrico aumenta a permeabilidade vascular por meio da sinalização extracelular regulada pelas cinases 1 e 2 e pelo fator de crescimento endotelial vascular<sup>72</sup>. Assim, parece que a permeabilidade vascular aumentada e a liberação de citocinas são fatores que contribuem para o desenvolvimento da LRA associado à VPP.

## MORTALIDADE NA IRpA/SARA E LRA

IRpA/SARA associadas à LRA pioram a evolução dos pacientes na UTI. Russell *et al*<sup>73</sup> relataram que a disfunção pulmonar é comum na sepse, mas não está associada a aumento da mortalidade. No entanto, esses autores verificaram aumento da mortalidade relacionada à piora da função renal, ao longo dos 3 primeiros dias do desenvolvimento de LRA, nos pacientes com insuficiência respiratória grave. Chertow *et al*<sup>2</sup> analisaram pacientes críticos com LRA que necessitaram de diálise e observaram taxa de mortalidade significativamente maior nos pacientes sob ventilação mecânica (81%) em comparação aos sem ventilação mecânica (29%). Em um estudo de coorte observacional de pacientes em UTIs em cinco centros médicos acadêmicos (estudo PICARD), as complicações de insuficiência respiratória aumentaram significativamente a mortalidade dos pacientes com LRA – *odds ratio* de 2,62 (intervalo de confiança – IC – de 95%: 1,70-4,04)<sup>75</sup>. Liu *et al*<sup>75</sup> analisaram 876 pacientes com SARA, 35% destes desenvolveram LRA, e a taxa de mortalidade aumentou significativamente (relação *odds ratio* de 3,36, IC 95%: 2,35-4,81). Vieira *et al*<sup>76</sup> examinaram 140 pacientes com câncer que necessitaram de

ventilação mecânica por insuficiência respiratória aguda. Eles descobriram que a LRA teve um impacto significativo não apenas sobre a mortalidade, mas sim na duração da ventilação mecânica e seu desmame.

## EXPERIÊNCIA DO NOSSO GRUPO

Recentemente, Daher *et al*<sup>77</sup> (dados ainda não publicados) analisaram uma coorte de 62 pacientes de uma UTI aplicando a classificação RIFLE. Foram comparados os pacientes com e sem LRA, e aqueles que dialisaram e que não dialisaram. Foi observado que os pacientes com LRA apresentaram maior tempo em ventilação mecânica ( $6,2 \pm 5,5$  vs.  $3,0 \pm 2,0$  dias,  $p = 0,03$ ), maior pressão positiva expiratória final (PEEP) máxima ( $7,6 \pm 3,5$  vs.  $5,8 \pm 2,1$  cmH<sub>2</sub>O,  $p = 0,01$ ) e menores níveis de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> arterial ( $19 \pm 7,3$  vs.  $24 \pm 6,9$  mEq/L,  $p = 0,02$ ). O índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> foi menor nos pacientes com IRA ( $145 \pm 101$  vs.  $188 \pm 93$  mmHg). A comparação entre os pacientes que dialisaram e que não dialisaram mostrou maior PEEP ( $9,0 \pm 3,6$  vs.  $6,6 \pm 3,1$  cmH<sub>2</sub>O,  $p = 0,01$ ), menores níveis de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> arterial ( $13,6 \pm 2,1$  vs.  $22,5 \pm 7,4$  mEq/L,  $p = 0,0001$ ) e menor índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $89,3 \pm 35,5$  vs.  $176 \pm 105$  mmHg,  $p = 0,003$ ) nos pacientes que dialisaram. A mortalidade foi maior nos pacientes com IRA ( $44,6$  vs.  $37\%$ ,  $p = 0,02$ ). Houve associação significativa entre a classificação RIFLE e a mortalidade, sendo maior nos pacientes no grupo *Failure* (66,6%), quando comparados ao grupo *Injury* (40%) e *Risk* (7,6%),  $p = 0,002$ . A curva ROC para os pacientes com IRA mostrou uma área sob a curva (AUC) para a classificação RIFLE em determinar a mortalidade de  $0,785 \pm 0,62$ , sendo similar à AUC para o escore APACHE II ( $0,720 \pm 0,65$ ),  $p = 0,06$ . Estes dados clínicos indicam fortemente que a mortalidade é mais elevada quando os pacientes da UTI têm essas duas complicações associadas: LRA e IRpA/SARA.

## EFEITOS FISIOPATOLÓGICOS DA LRA NA FUNÇÃO PULMONAR

LRA em UTIs está frequentemente associada à IRpA e mais especificamente à SARA, e a taxa de mortalidade nesse grupo é de aproximadamente 80%<sup>29,10</sup>. Na literatura há estudos experimentais e clínicos limitados que descrevem os efeitos da LRA e o uso da terapia renal substitutiva (TRS) na função pulmonar, incluindo o desenvolvimento de IRpA como consequência da LRA, e os efeitos da diálise na evolução desses pacientes<sup>26</sup>.

Estudos experimentais indicam que LRA induzindo lesão pulmonar não se dá apenas pelo volume que extravasa do capilar alveolar, mas por outras interações deletérias entre pulmão e rim. Foram observadas semelhanças sinificativas entre o epitélio alveolar e o epitélio do túbulo renal quanto à polarização (sítios apical e basolateral), localização de canais e transportadores e a existência de complexos juncionais entre as células. Mecanismos de LRA induzindo lesão pulmonar incluem desregulação

do clearance de água livre, reação inflamatória, resposta imune inata, estresse oxidativo, apoptose e mediadores solúveis do metabolismo<sup>2</sup>. Torna-se cada vez mais claro que a resposta inflamatória, a cascata de citocinas que ocorre no processo da LRA, está intimamente relacionada ao desenvolvimento de insuficiência respiratória. Rabb *et al*<sup>78</sup> demonstraram, em 4 modelos de roedores (lesão isquêmica unilateral, lesão isquêmica bilateral, nefrectomia bilateral e sham/placebo), que LRA por isquemia leva à alteração na expressão dos genes/proteínas pulmonares. Especificamente, lesão isquêmica bilateral provoca *down-regulation* na expressão pulmonar dos transportadores de canal de sódio epitelial (ENAC), Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase e aquaporina-5. Foi observado que a lesão isquêmica unilateral não levou à alteração da expressão pulmonar destas proteínas. Uma variedade de modelos animais têm mostrado que a expressão destas proteínas pulmonares (ENAC, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase e aquaporinas) desempenham papéis importantes no manuseio sal e água/fluido e permeabilidade do epitélio alveolar, e a desregulação desses mecanismos pode resultar na desenvolvimento da SARA em humanos<sup>79-82</sup>. Recentemente, foi realizada uma análise abrangente da expressão dos genes a fim de esclarecer a resposta do pulmão à LRA. A análise genética identificou 266 genes do pulmão cuja expressão foi aumentada e 615 com expressão diminuída 6 horas após a cirurgia de reperfusão de isquemia renal<sup>83</sup>. Curiosamente, a influência da nefrectomia bilateral na transcrição de genes pulmonares foi indetectável 6 horas após a cirurgia de reperfusão. A análise ontológica dos genes demonstrou a ativação de diversos processos biológicos pró-inflamatórios e pró-apoptóticos. Eles também observaram que as alterações de transcrição do processo inflamatório no rim e no pulmão foram semelhantes e induziram genes de resposta imune inata, como CD14, SOCS3, Saa3 e Lcn2 (lipocalina-2). Star *et al*<sup>84</sup> demonstraram a ativação da transcrição de fatores inflamatórios, tais como o fator nuclear- $\kappa$ B e proteína cinase p38 mitógeno-ativada no pulmão. Eles também mostraram o efeito protetor do hormônio estimulante alfa-melanócito (alfa-MSH) na lesão pulmonar induzida por LRA. Alfa-MSH é uma citocina anti-inflamatória potente que diminui as citocinas inflamatórias, a produção de óxido nítrico e a expressão de uma molécula de adesão de neutrófilos<sup>85,86</sup>. Em camundongos, Hoke *et al* demonstraram que a LRA leva à alteração da expressão das citocinas no pulmão<sup>86</sup>.

Usando o modelo de nefrectomia bilateral, Hoke *et al* profilaticamente administraram o agente anti-inflamatório IL-10 e observaram que a profilaxia com IL-10 diminuiu a intensidade da cascata inflamatória induzida pela nefrectomia<sup>86</sup>. Da mesma forma, um modelo de isquemia em roedor foi usado para mostrar que a administração de hormônio melanócito-estimulante imediatamente antes da reperfusão (e após a lesão isquêmica) reduziu tanto a lesão renal quanto a pulmonar. Além disso, promoveu a transcrição de fatores nos rins e nos pulmões, que levaram à diminuição da expressão de genes de resposta ao estresse (TNF- $\alpha$  e molécula de adesão intracelular-1

pulmonar)<sup>87</sup>. Pensa-se que o alfa-hormônio estimulador de melanócito atua por inibir a transcrição de fatores da ativação de genes de resposta ao estresse<sup>88</sup>. Kim *et al*<sup>89</sup> determinaram em um modelo experimental que a lesão pulmonar após isquemia-reperfusão é distinta daquela causada por sepse experimental. Embora ambos os modelos de sepse e isquemia levem ao aumento da permeabilidade vascular pulmonar e histologia pulmonar consistente com SARA, os casos de LRA isquêmica induzida foram associados com menores níveis de infiltração de células inflamatórias, e cada modelo animal teve a expressão significativamente diferente de uma variedade de proteínas de choque. Além disso, a expressão pulmonar de uma variedade de citocinas (incluindo TNF- $\alpha$  e quimiocinas pró-inflamatórias) diferiu entre os modelos animais de lesão pulmonar, indicando que diferentes perfis de mediadores inflamatórios estavam envolvidos nos mecanismos de lesão diferentes<sup>90,91</sup>.

A infiltração pulmonar de neutrófilos tem sido vista como um evento-chave, especialmente na fase inicial da lesão pulmonar associada à LRA. Awad *et al* relataram um aumento no conteúdo de neutrófilos pulmonares após LRA isquêmica no rato. Neutrófilos ativados contribuem para a patogênese da lesão pulmonar, liberando proteases e várias espécies reativas de oxigênio<sup>85</sup>.

### EFEITOS DO BALANÇO HÍDRICO E DA TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA SOBRE A FUNÇÃO PULMONAR E LRA

O balanço hídrico tem impacto importante na gênese de edema pulmonar e na oxigenação em pacientes com disfunção cardíaca, insuficiência respiratória, insuficiência renal ou outras causas de edema pulmonar. Dados prospectivos a partir de um estudo controlado randomizado de 101 indivíduos demonstraram menor duração da ventilação mecânica e do tempo de permanência na UTI em pacientes com insuficiência respiratória com balanço hídrico negativo<sup>92</sup>.

A abordagem correta para o uso de terapia renal substitutiva (TRS), a fim de controlar o equilíbrio de fluidos ou corrigir a acidose respiratória permissiva hiperclorêmica, não tem altos níveis de evidência. Novos resultados experimentais sugerem que a acidose respiratória pode ter efeitos protetores na IRpA, e o tamponamento com bicarbonato pode ser prejudicial, mas que tal correção é comumente feita com TRS contínua em pacientes com IRpA associada à LRA<sup>93,94</sup>.

A maioria dos ensaios clínicos de TRS para tratar pacientes com insuficiência respiratória aguda tem-se centrado mais na abordagem para tratar a inflamação do que realizar o balanço hídrico negativo. Hemofiltração contínua com balanço hídrico negativo ou zero na IRpA tem como benefício sua capacidade de remover da circulação mediadores inflamatórios e humorais no rim e pulmão. Em diversos modelos animais (suínos e caninos) tem sido relatado sucesso na redução do edema pulmonar, por estes mecanismos acima mencionados<sup>95-98</sup>. Bellomo

*et al*<sup>99</sup> mostraram, em um estudo controlado por placebo de endotoxemia canina/choque séptico (independente de IRpA), que a hemofiltração venovenosa contínua (HVVC) foi capaz de reduzir a concentração sérica de endotelina-1 e atenuar a hipotensão (medida pela pressão arterial média) associados com seps.

Estudo em humanos realizado por Piccinni *et al*<sup>100</sup> avaliou retrospectivamente 80 pacientes em choque séptico e SARA; 40 destes foram submetidos à hemofiltração isovolêmica precoce, e a outra metade, à terapia convencional. Esses autores observaram que a hemofiltração melhorou a relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, o estado hemodinâmico, teve menor tempo de permanência na UTI (p < 0,002) e melhor sobrevida (55% vs. 27,5%, p < 0,05).

A fisiopatologia da interação rim-pulmão está resumida na Figura 16.1.

### CONCLUSÃO

É evidente que existe relação estreita entre LRA e lesão pulmonar. As evidências apontam para um *cross-talk* entre esses dois órgãos e mostram que a lesão de um órgão pode iniciar e agravar a lesão no outro. Dados recentes mostram que os rins desempenham papel importante na produção

e eliminação de mediadores inflamatórios. Por outro lado, a exposição ao ambiente inflamatório da lesão pulmonar e os fatores associados à ventilação mecânica podem precipitar o aparecimento de LRA. Apesar dos recentes avanços nas abordagens de limite dos parâmetros de ventilação para evitar lesão pulmonar induzida e diminuir a duração do suporte ventilatório mecânico, o efeito desses avanços sobre a incidência e gravidade da LRA em pacientes críticos permanece indeterminado. Estreita colaboração entre intensivistas e nefrologistas é necessária para otimizar a abordagem e melhorar os resultados desta nova “síndrome pulmão-rim”.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Breen D, Bihari D. Acute renal failure as a part of multiple organ failure: the slippery slope of critical illness. *Kidney Int Suppl* 1998; 66: S25-S33.
2. Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD *et al*. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1505-1511.
3. Chertow GM, Lazarus JM, Paganini EP *et al*. Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. The Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 692-698.

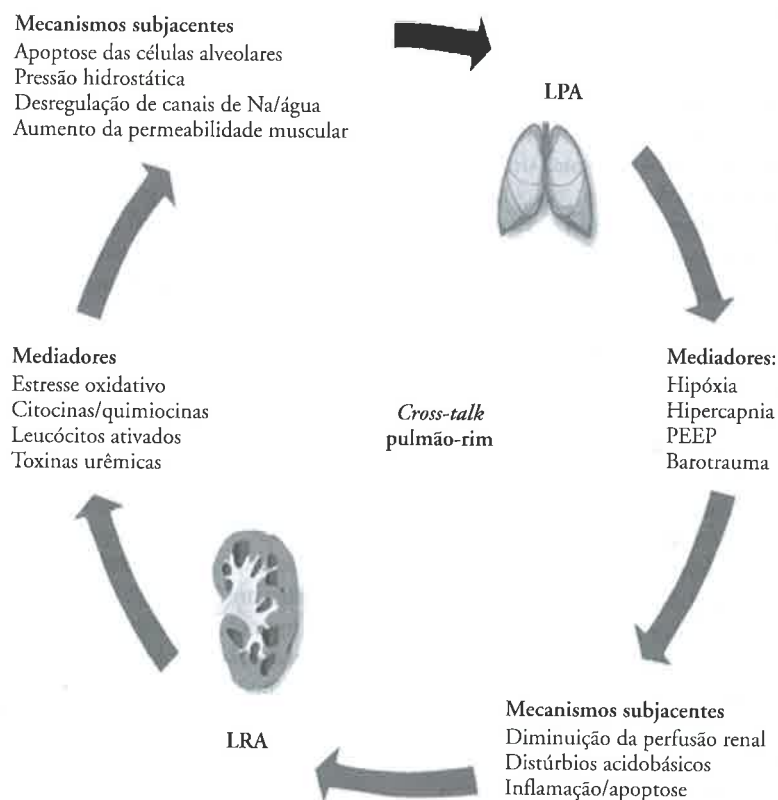


Figura 16.1 – Eixo patológico entre lesão renal aguda (LRA) e lesão pulmonar aguda (LPA). LRA induz efeitos fisiopatológicos no pulmão por via celular e por mediadores inflamatórios. LPA, em contrapartida, exacerba disfunções renais metabólicas e bioquímicas<sup>103</sup>.



4. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H *et al.* Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2051-2058.
5. Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG *et al.* Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1350-1357.
6. Scheel PJ, Liu M, Rabb H. Uremic lung: new insights into a forgotten condition. *Kidney Int* 2008; 74: 849-851.
7. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1549-1558.
8. Liu M, Liang Y, Chigurupati S *et al.* Acute Kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1360-1370.
9. Liu KD, Matthay MA. Advances in critical care for the nephrologist: acute lung injury/ARDS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 578-586.
10. Luce JM. Water, solute, and acid-base balance. In Pierson DJ, Kacmarek RM (eds). *Foundations of Respiratory Care*. Churchill Livingstone: New York, 1992, pp 115-127.
11. Adroque HE, Adroque HJ. Acid-base physiology. *Respir Care* 2001; 46: 328-341.
12. Swenson ER. Metabolic acidosis. *Respir Care* 2001; 46: 342-353.
13. Foster GT, Vaziri ND, Sassoon CS. Respiratory alkalosis. *Respir Care* 2001; 46: 384-391.
14. Khanna A, Kurtzman NA. Metabolic alkalosis. *Respir Care* 2001; 46: 354-365.
15. Epstein SK, Singh N. Respiratory acidosis. *Respir Care* 2001; 46: 366-383.
16. Lange W. Über eine eigentümliche Erkrankung der kleinen Bronchien obliterans. *Dtsch Arch Klin Med* 1901; 70: 342-364.
17. Roubier CH, Plauchu M. Sur certain aspects radiographiques de l'oedème pulmonaire chez les cardio-renaux. *Lyon Med* 1933; 31: 261-273.
18. Hopps HC, Wissler RW. Uremic pneumonitis. *Am J Pathol* 1955; 31: 261-273.
19. Rackow EC, Fein IA. Fulminant noncardiogenic pulmonary edema in the critically ill. *Crit Care Med* 1978; 6: 360-363.
20. Bleyl U, Sander E, Schindler T. The pathology and biology of uremic pneumonitis. *Intensive Care Med* 1981; 7: 193-202.
21. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351: 159-169.
22. Faubel S. Pulmonary complications after acute kidney injury. *Adv Chronic Dis* 2008; 15: 284-296.
23. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-323.
24. Doi K, Ishizu T, Fujita T, Noiri E. Lung injury following acute kidney injury: kidney-lung crosstalk. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 464-470.
25. Pannu N, Mehta RL. Effect of mechanical ventilation on the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 189-203.
26. Drury DR, Henry JP, Goodman J. The effects of continuous pressure breathing on kidney function. *J Clin Invest* 1947; 26: 945-951.
27. Murdaugh HV, Sieker HO, Manfredi F. Effect of altered intrathoracic pressure on renal hemodynamics, electrolyte excretion and water clearance. *J Clin Invest* 1959; 38: 834-840.
28. Sladen A, Laver MB, Pontoppidan H. Pulmonary complications and water retention in prolonged mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1968; 279: 448-453.
29. Khambatta HJ, Baratz RA. IPPB, plasma ADH, and urine flow in conscious man. *J Appl Physiol* 1972; 33: 362-364.
30. Hall SV, Johnson EE, Hedley White J. Renal hemodynamics and function with continuous positive pressure ventilation in dogs. *Anesthesiology* 1974; 41: 452-461.
31. Gammanpila S, Bevan DR, Bhudu R. Effect of positive and negative expiratory pressure on renal function. *Br J Anaesthesiol* 1977; 49: 199-201.
32. Marquez JM, Douglas ME, Downs JB *et al.* Renal function and cardiovascular responses during positive airway pressure. *Anesthesiology* 1979; 50: 393-398.
33. Fewell JE, Bond GC. Renal denervation eliminates the renal response to continuous positive pressure ventilation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979; 161: 574-578.
34. Steinhoff HH, Kohlhoff RJ, Falke KJ. Facilitation of renal function by intermittent mandatory ventilation. *Intensive Care Med* 1984; 10: 59-65.
35. Venus B, Mathru M, Smith RA, Pham CG. Renal function during application of positive end-expiratory pressure in swine: effects of hydration. *Anesthesiology* 1985; 62: 765-769.
36. Steinhoff HH, Samodelov LF, Trampisch HJ, Falke KJ. Cardiac afferents and the renal response to positive pressure ventilation in the dog. *Intensive Care Med* 1986; 12: 147-152.
37. Preibe HJ, Heimann JC, Hedley-White J. Mechanisms of renal dysfunction during positive end-expiratory pressure ventilation. *J Appl Physiol* 1981; 50: 643-649.
38. Hemmer M, Suter PM. Treatment of cardiac and renal effects of PEEP with dopamine in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1979; 50: 399-403.
39. Kumar A, Pontoppidan H, Baratz RA. Inappropriate response to increased plasma ADH during mechanical ventilation in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1974; 40: 215-221.
40. Jarnberg PO, Eklund J, Granberg PO. Effects of positive end-expiratory pressure on renal function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1978; 22: 508-514.
41. Kaukinen S, Ecrola R. Positive end expiratory pressure ventilation, renal function and renin. *Ann Clin Res* 1979; 11: 58-62.
42. Annat G, Viale JB, Bui Xuan B *et al.* Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysin and urinary ADH, and prostaglandins. *Anesthesiology* 1983; 58: 136-141.
43. Ueda H, Neclerio MN, Leather RP, Powers SR. Effects of positive pressure ventilation on renal function. *Surg Forum* 1972; 23: 209-211.
44. Marquez J, Guntupalli K, Sladen A, Klain M. Renal function and renin secretion during high frequency jet ventilation at varying levels of airway pressure. *Crit Care Med* 1983; 11: 930-932.
45. Andrivet P, Adnot S, Sanker S *et al.* Hormonal interactions and renal function during mechanical ventilation and ANF infusion in humans. *J Appl Physiol* 1991; 70: 287-292.
46. Farge D, De la Coussaye JE, Beloucif S *et al.* Interactions between hemodynamic and hormonal modifications during PEEP induced antidiuresis and antinatriuresis. *Chest* 1995; 107: 1095-1100.
47. Gattinoni L, Agostoni A, Damia G *et al.* Hemodynamics and renal function during low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal. *Intensive Care Med* 1980; 6: 155-161.
48. Doty JM, Saggi BH, Blocher CR *et al.* Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *J Trauma* 2000; 48: 874-877.
49. Sugeran HJ. Effects of increased intra-abdominal pressure in severe obesity. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 1063-1075.
50. Shear W, Rosner MH. Acute kidney dysfunction secondary to the abdominal compartment syndrome. *J Nephrol* 2006; 19: 556-565.
51. Kilcoyne MM, Cannon PJ. Influence of thoracic caval occlusion on intrarenal blood flow distribution and sodium excretion. *Anesthesiology* 1971; 220: 1220-1222.
52. Koyner JL, Murray PT. Mechanical ventilation and lung-kidney interactions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 562-570.
53. Bark H, Le Roth D, Nyska M, Glick SM. Elevations in plasma ADH levels during PEEP ventilation in the dog: mechanisms involved. *Am J Physiol* 1980; 239: E474-E481.
54. Gauer OH, Henry JP, Sieker HO, Wend WE. The effect of negative pressure breathing on urine flow. *J Clin Invest* 1954; 32: 287A.
55. Baratz RA, Ingraham RC. Renal hemodynamics and antidiuretic hormone release associated with volume regulation. *Am J Physiol* 1960; 198: 565-570.
56. Bark H, Le Roth D, Nyska M, Glick SM. Elevations in plasma ADH levels during PEEP ventilation in the dog: mechanisms involved. *Am J Physiol* 1980; 239: E474-E481.
57. Mullins RJ, Dawe EJ, Lucas CE *et al.* Mechanisms of impaired renal function with PEEP. *J Surg Res* 1984; 37: 189-196.

58. Kharasch Ed, Yeo KT, Kenny M, Buffington CW. Atrial natriuretic factor may mediate the renal effects of PEEP. *Anesthesiology* 1988; 69: 862-869.
59. Ramamoorthy C, Rooney M, Dries DJ, Mathru M. Aggressive hydration during continuous positive pressure ventilation restores atrial transmural pressure, plasma atrial natriuretic peptide concentrations, and renal function. *Crit Care Med* 1992; 20: 1014-1019.
60. Sata T, Yoshitake J. Increased release of alpha-atrial natriuretic peptide during controlled mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure in humans. *J Anesth* 1988; 2: 119-123.
61. Meyer NJ, Garcia JGN. Wading into the genomic pool to unravel acute lung injury genetics. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 69-76.
62. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-1349.
63. Kim do J, Park SH, Sheen MR *et al.* Comparison of experimental lung injury from acute renal failure with injury due to sepsis. *Respiration* 2006; 73: 815-824.
64. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885-891.
65. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323.
66. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1721-1725.
67. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110: 482-488.
68. Douillet CD, Robinson WP 3rd, Zarzaur BL *et al.* Mechanical ventilation alters airway nucleotides and purinoceptors in lung and extrapulmonary organs. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32: 52-58.
69. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O *et al.* Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003; 289: 2104-2112.
70. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C *et al.* Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 54-61.
71. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000; 284: 43-44.
72. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012.
73. Russell JA, Singer J, Bernard GR *et al.* Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality. *Crit Care Med* 2000; 28: 3405-3411.
74. 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.
75. Liu KD, Glidden DV, Eisner MD *et al.* Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2007; 35: 2755-2761.
76. 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.
77. Daher EF, Abreu KLS, Muniz TD *et al.* Acute kidney injury in critically ill patients with lung disease: the kidney-lung crosstalk. *Abstracts from the World Congress of Nephrology*, 2011, Vancouver, Canada.
78. Rabb H, Chamoun F, Hotchkiss J. Molecular mechanisms underlying combined kidney-lung dysfunction during acute renal failure. *Contrib Nephrol* 2001; 132: 41-52.
79. Ko GJ, Rabb H, Hassoun HT. Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient. *Blood Purif* 2009; 28: 75-83.
80. Rabb H, Wang Z, Nemoto T *et al.* Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int* 2003; 63: 600-606.
81. Ma T, Fukuda N, Song Y *et al.* Lung fluid transport in aquaporin-5 knockout mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 93-100.
82. Hummler E, Barker P, Beermann F *et al.* Role of the epithelial sodium channel in lung liquid clearance. *Chest* 1997; 111(6 Suppl): 113S.
83. Hummler E, Barker P, Gatzky J *et al.* Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in alpha-ENaC deficient mice. *Nat Genet* 1996; 12: 325-328.
84. Star RA, Rajora N, Huang J *et al.* Evidence of autocrine modulation of macrophage nitric oxide synthase by alpha-melanocyte-stimulating hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8016-8020.
85. Awad AS, Rouse M, Huang L *et al.* Compartmentalization of neutrophils in the kidney and lung following acute ischemic kidney injury. *Kidney Int* 2009; 75: 689-676.
86. Hoke TS, Douglas IS, Klein CL *et al.* Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 155-164.
87. Deng J, Hu X, Yuen OS, Star RA. Alpha-melanocyte-stimulating hormone inhibits lung injury after renal ischemia/reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 749-756.
88. Kohda Y, Chiao H, Star RA. Alpha-melanocyte-stimulating hormone and acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 413-417.
89. Kim YJ, Shin CS, Kim JL *et al.* Does low dose dopamine attenuate the decrease of renal function in the treatment of patients under controlled mechanical ventilation with positive end expiratory pressure? *Yonsei Med J* 1998; 39: 189-195.
90. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989; 320: 365-376.
91. Coakley RJ, Taggart C, Greene C *et al.* Ambient pCO<sub>2</sub> modulates intracellular pH, intracellular oxidant generation, and interleukin-8 secretion in human neutrophils. *J Leukoc Biol* 2002; 71: 603-610.
92. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 990-998.
93. Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 1-7.
94. Laffey JG, Tanaka M, Engelberts D *et al.* Therapeutic hypercapnia reduces pulmonary and systemic injury following in vivo lung reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2287-2294.
95. Stein B, Pfenninger 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.
96. Su X, Bai C, Hong Q *et al.* Effect of continuous hemofiltration on hemodynamics, lung inflammation and pulmonary edema in a canine model of acute lung injury. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2034-2042.
97. Ullrich R, Roeder G, Lorber C *et al.* Continuous venovenous hemofiltration improves arterial oxygenation in endotoxin-induced lung injury in pigs. *Anesthesiology* 2001; 95: 428-436.
98. Yan XW, Li WQ, Wang H *et al.* Effects of high-volume continuous hemofiltration on experimental pancreatitis associated lung injury in pigs. *Int J Artif Organs* 2006; 29: 293-302.
99. 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.
100. Piccinni P, Dan M, Barbacini S *et al.* Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2006; 32: 80-86.

# ASPECTOS CLÍNICOS DA HIPOMAGNESEMIA E DA HIPERMAGNESEMIA

Claudia Maria de Barros Helou  
Janaína Garcia Gonçalves



## INTRODUÇÃO

O magnésio ( $Mg^{++}$ ) é o cátion divalente mais abundante do intracelular. Este íon desempenha importantes funções por ser o cofator de várias reações bioquímicas, principalmente nas que envolvem a transferência de energia através dos processos de fosforilação. Assim, o magnésio está implicado na: a) função respiratória mitocondrial; b) regulação dos diversos canais e transportadores celulares; c) síntese das diferentes proteínas devido a sua atuação na transcrição do DNA; d) sinalização intracelular envolvendo a ação dos hormônios; e) condução da célula nervosa; e f) contração da célula muscular<sup>1-4</sup>.

Estima-se que um indivíduo de 70kg possua 24g de magnésio que estariam distribuídos da seguinte maneira: 53% nos ossos, 27% nos músculos, 19% nos tecidos moles e 1% no plasma<sup>1,2</sup>. Então, os valores considerados normais para a concentração plasmática do magnésio são:

1,8mg/dL a 2,3mg/dL  
1,5mEq/L a 1,9mEq/L  
0,8mmol/L a 1,0mmol/L

## METABOLISMO DO MAGNÉSIO

A homeostase do magnésio depende da interação entre a ingestão, a excreção e seu armazenamento no intracelular, especialmente no tecido ósseo. Estima-se que um indivíduo normal de 70kg ingere em torno de 300 a 350mg de magnésio por dia oriundos dos vegetais, grãos, cereais, frutas secas e sementes (amendoim), leite e frutos do mar<sup>1,2</sup>.

A absorção intestinal é de 40 a 60% da quantidade ingerida e ocorre principalmente no duodeno, jejuno e íleo através da via paracelular por mecanismos de trans-

porte passivo<sup>1,2,5-7</sup>. Mas a absorção intestinal do magnésio também pode ocorrer por via transcelular. Recentemente, demonstrou-se a presença do canal específico para a absorção do magnésio na membrana luminal do duodeno<sup>8</sup> e posteriormente a expressão deste canal foi identificada por todo o intestino delgado e cólon<sup>6,9</sup>. Este canal, denominado TRPM6, pertence ao subgrupo da melastatina da família dos canais catiônicos que possuem o receptor com potencial transitório.

Apesar dos trabalhos que demonstraram a grande relevância dos canais TRPM6 para a absorção intestinal do magnésio por mecanismos de transporte ativo, há indícios de que para a funcionalidade do TRPM6 seja necessária a coexpressão de outra proteína, a TRPM7<sup>6,10</sup>. Esta proteína também é um canal catiônico pertencente ao mesmo subgrupo dos canais TRPM6. Os canais TRPM7 estão presentes em todas as células e são considerados como o regulador da homeostase do magnésio no intracelular. Os estudos com animais *knock-out* para TRPM7 mostraram a sobrevivência apenas dos animais heterozigotos e estes desenvolveram sinais de hipomagneseemia devido à falha na absorção intestinal do magnésio<sup>11</sup>. Mas a expressão tanto do TRPM6 quanto do TRPM7 no intestino é fundamental para a manutenção do magnésio sérico dentro da normalidade<sup>6,10</sup>.

Então, considera-se que em condições normais, a absorção intestinal de magnésio pela via paracelular pode ser suficiente para que a concentração plasmática do magnésio se mantenha dentro da normalidade. E, nas situações de depleção deste cátion, a via transcelular passa a ser decisiva para a manutenção da homeostase<sup>6,7</sup>.

Embora os sistemas digestório e ósseo sejam importantes na homeostase do magnésio devido às suas capacidades respectivas de absorção e de estoque, o sistema renal é o que desempenha o papel mais importante na regulação



do balanço deste cátion. Por isso, a hipermagnesemia raramente é encontrada em condições de função renal normal, mesmo nas situações de sobrecarga deste íon<sup>3,4</sup>.

Quanto ao manuseio renal, é importante salientar que apenas 70% do magnésio plasmático é filtrado porque 30% deste cátion está ligado a proteínas. Assim, os rins são capazes de reabsorver 95% da carga filtrada e, portanto, a fração de excreção diária de magnésio na urina é de 2 a 4%<sup>1-4</sup>.

A maior parte do magnésio filtrado é reabsorvida nas porções iniciais do néfron, sendo 10 a 30% no túbulo contorcido proximal por mecanismos ainda não esclarecidos e 65 a 70% na porção ascendente espessa da alça de Henle pela via paracelular. O ajuste fino da reabsorção do magnésio é feito pela via transcelular no túbulo contorcido distal, no qual 10 a 20% da carga filtrada deste íon é reabsorvida<sup>1-4</sup>.

Como ilustra a figura 17.1, o segmento espesso da porção ascendente da alça de Henle expressa o cotransportador Na-K-2Cl (NKCC2) na membrana luminal, que é secundariamente ativo à atividade da Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase presente na membrana basal. Devido a entrada do cloro para o interior da célula, o lúmen tubular torna-se positivo. Em consequência da voltagem gerada, os íons magnésio difundem-se para a luz do capilar sanguíneo através da via paracelular<sup>1-4</sup>. Recentemente, demonstrou-se que a difusão dos íons magnésio por esta via é seletiva, pois depende da expressão de dois tipos de proteínas: a claudina-16 e a claudina-19. Então, as mutações genéticas destas proteínas são responsáveis pelas síndromes familiares que cursam com hipomagnesemia, hipercalemiúria e nefrocalcinose<sup>12</sup>.

Embora a reabsorção do magnésio no segmento espesso da porção ascendente da alça de Henle seja por via paracelular, este transporte é sensível à ação do paratormônio (PTH), do hormônio antidiurético (HAD), do isoproterenol, do glucagon, da calcitonina e da insulina nos segmentos corticais<sup>13</sup>.

Quanto à reabsorção do magnésio no túbulo contorcido distal, este é realizado nas porções iniciais, denominadas DCT1 e DCT2, que expressam os canais TRPM6 na membrana luminal<sup>3</sup>. De maneira similar ao intestino, há evidências de que os canais TRPM6 estejam também acoplados ao TRPM7 nestas células<sup>10</sup>. Além disso, os canais TRPM6 estão também acoplados a um canal de potássio gerador de voltagem (Kv1.1) devido à saída deste cátion para a luz tubular. Então, o potencial elétrico gerado pela secreção de potássio favorece a entrada do magnésio para o intracelular através dos canais TRPM6<sup>3,4</sup>. Além disso, a reabsorção do sódio também gera gradiente que modula os canais TRPM6<sup>3,4</sup>. Quanto à saída do magnésio pela membrana basal, o mecanismo ainda é desconhecido, embora existam evidências a favor de um transportador acoplado ao sódio<sup>1</sup> e amilorida sensível<sup>14</sup>.

Como ilustra a figura 17.2, as células do túbulo contorcido distal expressam o cotransportador Na-Cl (NCC) na face luminal, que é sensível ao tiazídico e dependente da energia liberada pela Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase presente na membrana basal. Recentemente demonstrou-se que as alterações na atividade da Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase resultam em magnesúria. Estas alterações podem ser decorrentes das modificações nos canais de K<sup>+</sup> sensível ao ATP (Kir4.1), que são responsáveis pela recirculação deste íon na membrana basal ou na subunidade  $\gamma$  dessa

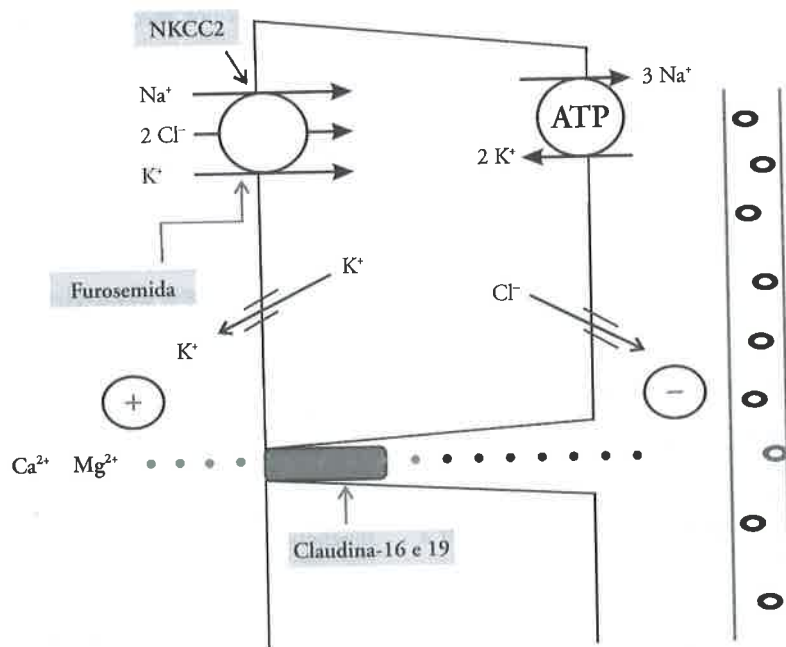


Figura 17.1 – Representação da célula do segmento espesso da porção ascendente da alça de Henle.



sinais e os sintomas da hipomagnesemia geralmente ocorrem quando outras anormalidades hidreletrolíticas estão presentes. Por isso, as manifestações clínicas são as mesmas observadas nas situações de hipocalcemia, hipocalcemia e alcalose metabólica. Então, a correção da hipomagnesemia torna-se prioritária porque os outros distúrbios eletrolíticos só serão corrigidos após a normalização da homeostase do magnésio<sup>30</sup>. Por exemplo, os canais de potássio presentes na face luminal da porção ascendente espessa da alça de Henle e do ducto coletor são ATP sensíveis e dependem do magnésio para sua regulação. Assim, nas situações de depleção de magnésio a secreção de potássio urinário é elevada devido ao não fechamento desses canais<sup>30</sup>.

De maneira didática, os sinais e os sintomas da hipomagnesemia podem ser agrupados em manifestações cardíacas, neuromusculares e metabólicas<sup>2,22,30</sup>.

As manifestações cardíacas da hipomagnesemia estão relacionadas às arritmias cardíacas cujas alterações eletrocardiográficas são as mesmas encontradas nas hipocalcemias e hipocalemias, como o alargamento do espaço PR e do intervalo QT e também o aparecimento da onda U. As arritmias ventriculares também podem ocorrer como a *torsade de pointes*. Esta caracteriza-se por taquicardia ventricular, geralmente se associa à hipotensão arterial e síncope e pode evoluir para a fibrilação ventricular e também ser desencadeada por drogas que aumentam o espaço QT, como é o caso da quinidina. A administração do magnésio está indicada nestes casos de arritmias mesmo se os valores plasmáticos deste cátion estiverem dentro da normalidade, porque essas arritmias são geralmente refratárias ao tratamento apenas com drogas antiarrítmicas<sup>30</sup>.

A hipomagnesemia também pode associar-se ao quadro de *angina pectoris*, insuficiência cardíaca congestiva e intoxicação digitalica<sup>2,30</sup>.

Além disso, a deficiência do magnésio pode desencadear a aterogênese decorrente das modificações no metabolismo da elastina, da proliferação do colágeno, do metabolismo lipídico e da agregação plaquetária<sup>31</sup>. A suplementação do magnésio tem mostrado resultados favoráveis para a normalização do colesterol plasmático à custa da redução do LDL-colesterol<sup>32,33</sup>.

Quanto às manifestações clínicas neuromusculares, estas podem ser desde fraquezas, câimbras, tremores e parestesias até nistagmo, confusão mental, convulsões e coma<sup>2,22</sup>. Estas manifestações clínicas podem ser decorrentes da despolarização pós-sináptica devido à abertura dos canais iônicos ligados aos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), resultando na entrada do sódio e de pequenas quantidades do cálcio e na saída do potássio. Os receptores NMDA são ativados pelo glutamato e bloqueados de forma voltagem-dependente pelo magnésio presente no extracelular<sup>22</sup>.

As manifestações metabólicas da hipomagnesemia são em decorrência dos distúrbios eletrolíticos causados pela hipocalcemia e hipocalemia<sup>29</sup>. Assim, os sinais de Chvostek (contração do nervo facial ao toque) e Trous-

seau (espasmo do músculo carpo ao se ocluir a artéria braquial por 3 minutos), que são característicos da hipocalcemia, estão também presentes na hipomagnesemia, como arritmias cardíacas. É importante destacar que os portadores de hipocalcemia e hipocalemia refratários a tratamento poderão apresentar depleção de magnésio em presença de normomagnesemia<sup>30</sup>. Esta situação é geralmente observada nos pacientes portadores de alcoolismo ou diarreia e está indicada a suplementação de magnésio nestes casos apesar de a concentração do magnésio plasmático estar normal.

A hipomagnesemia grave poderá também resultar em osteoporose e osteomalacia devido à inibição da secreção do paratormônio (PTH), do bloqueio da sua ação no metabolismo ósseo e da falta da vitamina D<sup>2,30</sup>. Até o momento, há controvérsias se a hipomagnesemia causa deficiência da forma ativa da vitamina D (1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>) apesar da observação frequente de hipocalcemia com deficiência de vitamina D nas situações de depleção de magnésio<sup>30,35</sup>.

## CAUSAS

A hipomagnesemia pode ter como causa a origem renal ou extrarrenal. Então, recomenda-se a dosagem do magnésio e da creatinina em amostra isolada de urina e de plasma para o cálculo da fração de excreção de magnésio conforme equação abaixo:

$$FE_{Mg} = \frac{Umg^{2+}/(0,7 \times Pmg^{2+})}{U \text{ Creatinina}/P \text{ Creatinina}}$$

onde, U é a concentração urinária, e P, a concentração plasmática

Assim, a hipomagnesemia de causa renal é diagnosticada quando a fração de excreção de magnésio for maior que 4% e a de causa extrarrenal quando a fração de excreção de magnésio for menor que 2%.

Nas causas extrarrenais, a hipomagnesemia pode ser decorrente dos problemas relacionados: a) à ingestão; b) à absorção pelo sistema digestório; c) às perdas gastrintestinais; d) à redistribuição; e) às perdas cutâneas, como se observa no grande queimado ou nas situações de grandes esforços, como ocorre nos maratonistas.

Entre as causas relacionadas à ingestão, é importante lembrar os indivíduos em jejum, os anoréticos, os alcoólatras e aqueles em nutrição parenteral prolongada na qual a suplementação iônica esteja inadequada.

Quanto às causas devido a problemas da absorção pelo sistema digestório, encontram-se os portadores da síndrome da má absorção, quer de origem clínica, quer devido ao intestino curto consequente às ressecções cirúrgicas. Também devem ser incluídos os portadores da pancreatite aguda ou crônica.

Além das causas acima citadas devido a problemas da absorção pelo sistema digestório, é importante assinalar os casos de hipomagnesemia grave em pacientes medicados com as drogas inibidoras das bombas de próton (omeprazol, por exemplo) que estão sendo des-



critos na literatura<sup>36,37</sup>. Estes relatos demonstram que a causa da hipomagnesemia está relacionada à alteração na absorção intestinal do magnésio. O mecanismo ainda não está esclarecido, mas é provável que haja modificações nos transportadores intestinais devido à alteração do pH local<sup>38</sup>.

Quanto à hipomagnesemia devido às perdas gastrintestinais, esta é observada principalmente nos casos de diarreia, incluindo os indivíduos que abusam do uso de laxantes<sup>2,22</sup>.

Embora as secreções do estômago e do trato intestinal não contenham grandes concentrações de magnésio, a hipomagnesemia é encontrada nos pacientes com vômitos ou com drenagem excessiva de suco gástrico por sonda nasogástrica. A explicação nestes casos é a redistribuição para o intracelular desencadeada pelo pH alcalino<sup>2</sup>.

A hipomagnesemia também é observada em portadores de hiperparatireoidismo no pós-operatório da paratireoidectomia. Nestes casos, há sequestro dos íons cálcio e magnésio para o tecido mineral ósseo e estes casos são chamados de síndrome do osso faminto<sup>22</sup>.

Quanto às causas da hipomagnesemia de origem renal, estas são devidas à diminuição da reabsorção tubular nos segmentos proximal ou na porção ascendente espessa da alça de Henle ou no túbulo distal<sup>2,22</sup>. Então, a hipomagnesemia de origem renal apresenta-se associada à magnesúria.

As situações de poliúria devem sempre ser consideradas, uma vez que nestes casos há diminuição na reabsorção dos eletrólitos como ocorre na: a) expansão do volume extracelular; b) diurese osmótica devido à hiperglicemia ou ao uso do manitol; c) recuperação da lesão renal aguda isquêmica ou nefrotóxica; d) diurese pós-obstrutiva; e) hipercalcemia<sup>2,22</sup>.

O aumento do volume urinário na hipercalcemia é devido à ativação do sensor cálcio (Ca-SR) expresso na membrana basal da porção ascendente espessa da alça de Henle pela alta concentração do cálcio no intravascular. Uma vez ativado o Ca-SR, as sinalizações intracelulares são desencadeadas e irão resultar na inibição do cotransportador Na-K-2Cl. Portanto, haverá inibição do sistema de contracorrente e da reabsorção paracelular dos íons divalentes<sup>38</sup>.

As tubulopatias também são causas importantes de magnesúria. Entre as tubulopatias primárias convém citar: a) síndrome de Bartter. Alteração genética em um dos três transportadores implicados na reabsorção do cloreto de sódio na porção ascendente espessa da alça de Henle. Estes transportadores são o Na-K-2Cl, os canais de K<sup>+</sup> na membrana luminal e os canais de Cl<sup>-</sup> na membrana basal<sup>22</sup>. Os portadores da síndrome de Bartter apresentam hipomagnesemia associada à alcalemia metabólica hipocalêmica e à presença de hipercalcúria<sup>22,39</sup>. O diagnóstico é geralmente feito na idade pré-escolar devido ao quadro de desidratação frequente. O prognóstico é para nefrocalcinose, nefrite tubulointersticial e insuficiência renal<sup>39</sup>. b) Síndrome de Gitelman. Alteração genética no trocador NaCl presente na membrana luminal do túbulo distal. Em

associação, observa-se a diminuição na expressão dos canais TRPM6<sup>40</sup>. Os portadores da síndrome de Gitelman também apresentam hipomagnesemia associada à alcalemia metabólica hipocalêmica e à presença de hipocalciúria<sup>22,39</sup>. c) Hipomagnesemia dominante isolada. Alteração genética na subunidade  $\gamma$  da Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase das células do túbulo distal e por isso os pacientes apresentam diminuição na reabsorção do magnésio<sup>41</sup>. Estes indivíduos também apresentam hipocalciúria cujo mecanismo ainda não está elucidado. d) Hipomagnesemia associada à hipercalcúria e à nefrocalcinose familiar. Mutação genética da claudina-16 e/ou da claudina-19 que são as proteínas da junção intercelular das células da porção ascendente espessa da alça de Henle<sup>12</sup>.

É importante salientar que muitos casos de hipomagnesemia se associam à hipocalcemia secundária cujo distúrbio do cálcio só será corrigido após a correção da hipomagnesemia. Há evidências de que nestes casos a hipocalcemia seja causada pela inibição na liberação do paratormônio (PTH) deflagrada pela hipomagnesemia<sup>41</sup>.

Entre as causas de hipomagnesemia de origem renal um grande destaque tem que ser dado à ação dos medicamentos. Entre eles: a) Furosemida. Este potente diurético que inibe o transportador Na-K-2Cl apresenta, como efeito colateral, a hipomagnesemia associada à alcalose metabólica, à hipocalcemia e à hipercalcúria<sup>2</sup>. O mecanismo de ação é a diminuição da reabsorção dos íons divalentes através da via paracelular decorrente da alteração da voltagem da luz tubular. b) Tiazídicos. Este grupo de diurético que inibe o trocador NaCl presente na membrana luminal do túbulo distal poderá causar hipomagnesemia associada à hipocalciúria no seu uso crônico<sup>40</sup>. Os tiazídicos diminuem a expressão dos canais TRPM6 do túbulo distal. c) Cisplatina. Droga antineoplásica indicada no tratamento dos tumores sólidos poderá induzir hipomagnesemia devido à lesão renal que esta droga causa ao segmento S3 do túbulo proximal<sup>22</sup>. Entretanto, casos têm sido descritos na literatura nos quais os pacientes tratados com cisplatina<sup>22,42</sup> apresentam hipomagnesemia associada à alcalose metabólica, à hipocalcemia e à hipocalciúria. Então, a cisplatina tem sido considerada a droga indutora da "síndrome de Gitelman like"<sup>22,42</sup>. d) Tacrolimus. Este imunossupressor causa magnesúria devido à diminuição na expressão dos canais TRPM6<sup>18</sup>. Além disso, esta droga também pode causar diarreia e, portanto, a hipomagnesemia não pode ser atribuída apenas à causa de origem renal<sup>43</sup>. e) Sirolimus. Esta droga também pertence ao grupo dos imunossupressores que causam hipomagnesemia devido à magnesúria. Há controvérsias se o aumento da excreção urinária do magnésio seja decorrente da inibição dos canais TRPM6 do túbulo distal<sup>19</sup> ou da inibição do transportador Na-K-2Cl do segmento espesso da porção ascendente da alça de Henle<sup>20</sup>.

Além das drogas citadas acima também devem ser lembrados o aciclovir (antirretroviral), os aminoglicosídeos, a anfotericina B e a pentamidina, que também causam hipomagnesemia devido à magnesúria<sup>22</sup>.

Tabela 17.1 – Sais de magnésio usados na terapia de reposição de magnésio.

Sal de Mg	Conteúdo Mg	Exemplos	Apresentação	Dose
Pidolato	150mg/10mL	Pidomag <sup>®</sup>	Solução oral: Ampola – 10mL	2 a 4 flaconetes/dia
Óxido	250mg	Magnesium <sup>®</sup> Oxide 250mg	Comprimidos	1 comprimido/dia

## TRATAMENTO

O tratamento da hipomagnesemia consiste na administração deste cátion para manter sua concentração normal no plasma (1,7-2,3mg/dL). Para isso, cuidados devem ser adotados porque a sobrecarga aguda do magnésio pode induzir náuseas, vômitos, *flush* cutâneo, fraqueza muscular e hiporreflexia. Além disso, a via de reposição irá variar conforme a gravidade das manifestações clínicas<sup>2,45</sup>.

A hipomagnesemia leve (níveis em torno de 1,4 a 1,7mg/dL) geralmente é assintomática e pode não necessitar de tratamento por via intravenosa. Nestes casos, recomenda-se a terapia por via oral com flaconete de pidolato de magnésio (Pidomag<sup>®</sup>) ou com óxido de magnésio 250mg (Magnesium Oxide 250<sup>®</sup>) (Tabela 17.1). Entretanto, o início de ação é lento e também pode ocorrer intolerância gástrica<sup>44</sup>.

Em casos de emergência, pacientes apresentando convulsões ou tetania, a primeira medida é a infusão de 20mL de sulfato de magnésio a 10% (1 ampola de 10mL = 8,1mEq = 1g) na velocidade de 2mL/min. Em situações menos urgentes, pode-se utilizar 0,5mEq/kg/24h e, subsequentemente, 0,2 a 0,3mEq/kg/dia, dependendo da resposta clínica. Se houver hipocalcemia associada, sugere-se manter a reposição do magnésio por 3 a 5 dias<sup>46</sup>. Em casos dos pacientes portadores de doença renal crônica, sugere-se ofertar metade da dose inicial empírica e realizar seguimento rigoroso da concentração do magnésio plasmático após administração da dose<sup>44,45</sup>.

A infusão por via intravenosa contínua é preferível à administração por via intramuscular (que é dolorosa) e a oral (que pode causar diarreia). Além disso, a infusão contínua do magnésio evita a possível alta excreção urinária deste íon que geralmente é observada quando o magnésio é administrado de forma intermitente. É também importante ressaltar que a infusão por via intravenosa com sulfato de magnésio pode resultar em hipocalcemia devido à calíuresse por causa da presença do sulfato. Este ânion não é reabsorvível e gera diferença de potencial na luz tubular, o que favorece a secreção do potássio<sup>2</sup>.

Além do tratamento da hipomagnesemia sintomática, o sulfato de magnésio tem indicação terapêutica em outras situações clínicas especiais<sup>46</sup>:

- Fibrilação ventricular refratária à desfibrilação ou à amiodarona (classe IIb): sugere-se o uso de sulfato de magnésio a 10%, 1 a 2g diluídos em soro glicosado a 5%, 10mL por via intravenosa, em bolo.
- *Torsade de pointes* (classe I): sugere-se o uso de sulfato de magnésio a 10%, 1 a 2g diluídos em soro glicosado a 5%, 10mL por via intravenosa, em bolo, com dose de

Tabela 17.2 – Tratamento empírico da hipomagnesemia considerando os pacientes com função renal normal<sup>44</sup>.

Gravidade	Concentração Mg sérico (mg/dL)	Dose intravenosa de reposição de Mg*
Leve a moderada	1,4-1,7	8-32mEq de magnésio (1-4g de sulfato de Mg), até 1mEq/kg
Grave	< 1,4	32-64mEq de magnésio (4-8g de sulfato de Mg), até 1,5mEq/kg

\* Taxa máxima de infusão: 1g de sulfato de magnésio/hora.

manutenção de 0,5 a 1g/hora, por via intravenosa, ajustando conforme os parâmetros séricos do magnésio.

- Nutrição parenteral: sugere-se adição de magnésio na dose de 0,04mEq/kg/24h para a manutenção de níveis normais de mg plasmático.
- Pré-eclâmpsia/eclâmpsia: o sulfato de magnésio tem seu papel na prevenção e tratamento de convulsões. Existem protocolos específicos para o tratamento que fogem ao escopo dessa revisão.
- Asma: o sulfato de magnésio tem sido usado como terapia associada, apresentando seu efeito em 1 a 2 horas de sua administração. As doses recomendadas variam de 25 a 75mg/kg, por via intravenosa (infusão em 20 minutos), com dose máxima de 2g.

Convém ressaltar que é importante a correção do distúrbio subjacente, se possível. Nos casos em que a hipomagnesemia for induzida pelo uso de diurético de alça e tiazídico e não há possibilidade de suspensão da terapêutica, pode haver benefício em se associar o diurético amilorida, que induz aumento da reabsorção do magnésio pelo ducto coletor cortical. Essa medicação também pode desempenhar papel importante na correção da hipomagnesemia em situações de magnesúria persistente, como a síndrome de Bartter e de Gitelman ou a nefrotoxicidade pela cisplatina<sup>45</sup>.

## HIPERMAGNESEMIA

A hipermagnesemia é diagnosticada quando a concentração plasmática é superior a 2,3mg/dL. Este distúrbio muitas vezes, é transitório, especialmente nos pacientes que estão recebendo a administração por via intravenosa, como no caso do tratamento da eclâmpsia ou da crise asmática.

A hipermagnesemia está presente em torno de 12% dos pacientes internados em unidade de terapia intensi-

va<sup>26,27</sup>. Além disso, os pacientes graves que desenvolvem hipermagnesemia é o grupo com maior risco de morte<sup>26</sup>. Estudo realizado com portadores de insuficiência cardíaca congestiva internados em unidade cardiológica demonstrou que 28% apresentava hipermagnesemia. Estes pacientes apresentavam elevação moderada da creatinina sérica, alta associação com o uso de antiácidos ou laxativos com sais de magnésio e alto índice de mortalidade<sup>47</sup>.

## SINAIS E SINTOMAS

De maneira geral, a hipermagnesemia é assintomática, exceto nos casos graves ( $Mg^{++}$  plasmático acima de 4mg/dL). As manifestações clínicas são: hipotensão, náuseas, vômitos, rubor facial, retenção urinária e íleo. Caso o diagnóstico não seja feito e por isso a hipermagnesemia aumente, o quadro neurológico piora e observa-se a paralisia flácida da musculatura esquelética com evolução para o rebaixamento do nível de consciência e o coma. As bradiarritmias também podem ocorrer seguidas de parada cardíaca em assistolia. No eletrocardiograma inicialmente é observado o alargamento do espaço PR e da duração do intervalo QR<sup>22</sup>.

## CAUSAS

A principal causa de hipermagnesemia é a administração excessiva de magnésio em pacientes com função renal anormal<sup>22</sup>. Então, o uso de antiácidos ou enemas que contêm sais de magnésio e as suplementações dietéticas devem ser evitados em pacientes com função renal alterada.

Convém também citar que a hipermagnesemia poderá ser diagnosticada em alguns portadores de: a) hiperparatireoidismo; b) insuficiência adrenal; c) síndrome de lise tumoral; d) ingestão de lítio; e) síndrome alcali-leite; f) hipercalcemia hipocalciúrica familiar<sup>22</sup>.

## TRATAMENTO

O tratamento da hipermagnesemia consiste inicialmente na suspensão imediata da administração de medicamentos que contenham magnésio.

Nos pacientes com alterações do sistema cardiovascular está indicada a administração de 500 a 1.000mg de cloreto de cálcio em veia central durante 5 a 10 minutos ou 10mL de gluconato de cálcio em bolo lentamente em veia periférica. A administração por via intravenosa do cálcio pode ser repetida caso persistam os sintomas<sup>45</sup>.

Nos pacientes não dialíticos está indicada a expansão do volume extracelular com solução salina seguida de furosemida<sup>22</sup>.

A hemodiálise com baixa concentração de magnésio está indicada e é eficiente no tratamento da hipermagnesemia grave sintomática nos pacientes em falência renal<sup>22,45</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido aos estudos moleculares está sendo possível o diagnóstico de doenças genéticas cuja manifestação clí-

nica é de fraqueza muscular, espasmos, câimbras, parestesias e convulsões não responsivas a anticonvulsivantes. Por exemplo, a mutação do canal TRPM6 é responsável pela síndrome de hipomagnesemia associada à hipocalcemia secundária (HSH)<sup>41</sup>. Os portadores desta mutação apresentam diminuição da absorção intestinal e da reabsorção renal do magnésio, o que resulta em hipomagnesemia grave. Em consequência à depleção deste cátion no organismo, haverá desenvolvimento da hipocalcemia decorrente do hipoparatiroidismo que se instala<sup>7</sup>.

Também é importante salientar que, além do TRPM6 e do TRPM7, outros transportadores de magnésio estão sendo identificados e em futuro não muito distante os mecanismos de diversas doenças poderão ser conhecidos, o que poderá possibilitar seu tratamento. Entre estas doenças podem-se citar esclerose lateral amiotrófica, demência parkinsoniana e doença de Huntington<sup>7</sup>.

Outra consideração importante refere-se à alta incidência de hipomagnesemia em portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 não hospitalizados<sup>25</sup>. A hipomagnesemia no paciente diabético é de causa multifatorial devido a problemas relacionados: a) à ingestão (suporte nutricional inadequado, disfunção esofágica ou gastroparesia consequente à disfunção autonômica); b) às perdas gastrintestinais (diarreia devido à disfunção autonômica); c) às perdas urinárias (hiperfiltração, diurese osmótica, deficiência/resistência à insulina, hipocalcemia, hipofosfatemia, acidemia metabólica ou uso da furosemida ou dos tiazídicos). Recentemente demonstramos em estudo experimental que a hipercolesterolemia é causa de hipomagnesemia devido à redução na expressão dos canais TRPM6 no córtex renal<sup>21</sup>. Então, a monitoração do magnésio plasmático em pacientes diabéticos é recomendada, a fim de se obter o controle glicêmico e evitar as manifestações adversas do *diabetes mellitus*, como as doenças coronarianas, a hipertensão arterial, a retinopatia, a nefropatia, a neuropatia e as úlceras cutâneas<sup>25</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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 192-196.
2. Mc Carthy JT, Kumar R. Divalent cation metabolism: magnesium. In Schrier RW (ed) *Atlas of Kidney Diseases*. <http://www.kidneyatl.org>
3. Ferrè S, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Insight into renal  $Mg^{2+}$  transporters. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 169-176.
4. San-Cristobal P, Dimke H, Hoenderop JGJ et al. New molecular pathways in renal  $Mg^{2+}$  transport: a guided tour along the nephron. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 456-462.
5. Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL et al. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J Clin Invest* 1991; 88: 396-402.
6. Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 230-235.
7. Glaudemans B, Knoers VAM, Hoenderop JGJ et al. New molecular players facilitating  $Mg^{2+}$  reabsorption in the distal convoluted tubule. *Kidney Int* 2010; 77: 17-22.



8. Voets T, Nilius B, Hoefs S *et al.* TRPM6 forms the Mg<sup>2+</sup> influx channel involved in intestinal and renal Mg<sup>2+</sup> absorption. *J Biol Chem* 2004; 279: 19-25.
9. Rondón LJ, Groenestege WMT, Rayssiguier Y *et al.* Relationship between low magnesium status and TRPM6 expression in the kidney and large intestine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: R2001-R2007.
10. Schlingmann KP, Waldegger S, Konrad M *et al.* TRPM6 and TRPM7 – gatekeepers of human magnesium metabolism. *Biochimica Biophysica Acta* 2007; 1772: 813-821.
11. Ryazanova LV, Rondon LJ, Zierler S *et al.* TRPM7 is essential for Mg<sup>2+</sup> homeostasis in mammals. *Nat Commun* 2010; 109: 1-9.
12. Hou J, Goodenough DA. Claudin-16 and claudin-19 function in the thick ascending limb. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 483-488.
13. De Rouffignac C, Quamme G. Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol Rev* 1994; 74: 305-322.
14. Devane J, Ryan MP. Evidence for a magnesium-sparing action by amiloride during renal clearance studies in rats. *Br J Pharmacol* 1983; 79: 891-896.
15. Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA *et al.* HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1123-1131.
16. Cao G, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Insight into the molecular regulation of the epithelial magnesium channel TRPM6. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 373-378.
17. Ikari A, Okude C, Sawada H *et al.* Down-regulation of TRPM6-mediated magnesium influx by cyclosporin A. *Naunyn Schmiedebergers Arch Pharmacol* 2008; 377: 333-343.
18. Nijenhuis T, Hoenderop JG, Bindels RJ. Down-regulation of Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> transport proteins in the kidney explains tracolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 549-557.
19. Ikari A, Sanada A, Sawada H. Decrease in transient receptor potential melastatin 6 mRNA stability caused by rapamycin in renal tubular epithelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1808: 1502-1508.
20. Alexandre CS, Bragança AC, Shimizu MHM, *et al.* Rosiglitazone prevents sirolimus-induced hypomagnesemia, hypokalemia, and downregulation of NKCC2 protein expression. *Am J Physiol* 2009; 297: F916-F922.
21. Favaro VF, Oshiro-Monreal FM, Bragança AC *et al.* High cholesterol feeding may induce tubular dysfunction resulting in hypomagnesemia. *Kidney Blood Press Res* 2012; 3: 137-146.
22. 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 596-602.
23. Lima M, Cruz T, Rodrigues LE *et al.* Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome – evidences for its relation to insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 257-262.
24. McKeown NM, Jacques PF, Zhang XL *et al.* Dietary magnesium intake is related to metabolic syndrome in older Americans. *Eur J Nutr* 2008; 47: 210-216.
25. Pham PCT, Pham PMT, Pham SV *et al.* Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 366-373.
26. Escuela MP, Guerra M, Añón JM *et al.* Total and ionized serum magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005; 31: 151-156.
27. Soliman HM, Mercan D, Lobo SS *et al.* Developmental of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit Care Med* 2003; 31: 1082-1087.
28. Curiel-García JA, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Hypomagnesemia and mortality in patients with type 2 diabetes. *Magnes Res* 2008; 21: 163-166.
29. Santos MS, Seguro AC, Andrade L. Hypomagnesemia is a risk factor for nonrecovery of renal function and mortality in AIDS patients with acute kidney injury. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43: 316-323.
30. Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1616-1622.
31. Altura BM, Altura BT. Magnesium and cardiovascular biology: an important link between cardiovascular risk factor and atherogenesis. *Cell Mol Biol Res* 1995; 41: 347-359.
32. Singh RB, Rastogi SS, Sharma VK *et al.* Can dietary magnesium modulate lipoprotein metabolism? *Magnes Trace Elem* 1990; 9: 255-264.
33. Gupta BK, Glicklich D, Tellis VA. Magnesium repletion therapy improves lipid metabolism in hypomagnesemic renal transplant recipients: a pilot study. *Transplantation* 1999; 67: 1485-1487.
34. Yang YC, Lee CH, Kuo CC. Ionic flow enhances low-affinity binding: a revised mechanistic view into Mg<sup>2+</sup> block of NMDA receptors. *J Physiol* 2010; 588: 633-650.
35. Weaver VM, Welsh J. 1,25-dihydroxycholecalciferol supplementation prevents hypocalcemia in magnesium-deficient chicks. *J Nutr* 1993; 123: 764-771.
36. Hoornt EJ, Hoek J, Man RA *et al.* A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 112-116.
37. Regolisti G, Cabassi A, Parenti E *et al.* Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 168-174.
38. Helou CMB. Aspectos clínicos da hipocalcemia e da hipercalcemia. In Cruz J, Cruz HMM, Kirsztajn GM, Barros RT (ed). *Atualidades em Nefrologia 11*, Sarvier: São Paulo, 2010, pp 59-64.
39. Conti G, Vitale A, Tedeschi S *et al.* Hypokalaemia and failure to thrive: report of a misleading onset. *J Paediatr Child Health* 2010; 46: 276-277.
40. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AWCM, *et al.* Enhanced passive Ca<sup>2+</sup> reabsorption and reduced Mg<sup>2+</sup> channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2005; 115: 1651-1658.
41. 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.
42. Panichpisal K, Angulo-Pernet F, Selhi S *et al.* Gitelman-like syndrome after cisplatin therapy: a case report and literature review. *BMC Nephrology* 2006; 7: 10.
43. Trompeter R, Filler G, Webb NJ *et al.* Randomized trial of tracolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 141-149.
44. Kraft MD, Braiche 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.
45. Agus ZS. Diagnosis and treatment of hypomagnesemia. <http://www.uptodate.com>.
46. Coelho JMC, Remigio A. Distúrbios do magnésio. In Remigio A, Taniguchi LU, Park M, Neto AS, Velasco IT (eds). *Manual da Residência de Medicina Intensiva*. Editora Manole: São Paulo, 2009 pp 172-179.
47. Corbi G, Acanfora D, Iannuzzi GL *et al.* Hypermagnesemia redicts mortality in elderly with congestive heart disease: relationship with laxative and antacid use. *Rejuvenation Res*; 2008; 11: 129-138.

# ÁCIDOS GRAXOS E AFECÇÕES RENAIAS

Vinicius Andrade Oliveira  
 Mariane Tami Amano  
 Niels Olsen Saraiva Camara



## INTRODUÇÃO

Os ácidos graxos são componentes essenciais para a manutenção dos organismos. Eles são sintetizados principalmente no fígado, mas também podem ser sintetizados no tecido adiposo pelos adipócitos. O compartimento celular onde ocorre a síntese desses ácidos graxos é o citosol e o retículo endoplasmático liso, a partir da acetil-CoA e do malonil-CoA, acontece uma série de reações químicas para que ocorra a geração dos ácidos graxos. O produto final da síntese de ácido graxo é o palmitato (que contém 16 carbonos). A partir do palmitato, normalmente, é que são gerados os demais ácidos graxos. Os ácidos graxos podem ser saturados ou insaturados, ou seja, dependem da natureza da ligação entre os carbonos da cadeia. Se ocorrer uma ligação dupla entre algum dos carbonos da cadeia ele é considerado insaturado, se contiver mais de uma ligação dupla, ele é considerado poli-insaturado, já se ocorrer somente ligações simples entre os carbonos ele será considerado saturado. Além da natureza da ligação, o tamanho da cadeia também serve para classificar estes produtos. Em geral, são chamados de cadeia curta os ácidos graxos com até 6 carbonos de comprimento; de cadeia média, com mais de 6 e menos de 12; e de longa cadeia longa, os ácidos graxos com mais de 12 carbonos. Os ácidos graxos podem ser encontrados na membrana celular como fosfolipídios, em adipócitos como triglicérides e na forma livre. Além dos ácidos graxos sintetizados pelo nosso organismo, existem aqueles que obtemos na ingestão de alimentos, como os advindos de peixes e carboidratos não digeridos, sendo estes últimos produzidos a partir da fermentação dos carboidratos complexos, como o amido, pelas bactérias anaeróbicas presentes na microbiota do intestino.

Devido à ingestão de alguns desses ácidos graxos ser considerada importante para a saúde de maneira geral, como a ingestão de ômega-3 e 6, muitos deles vêm sendo estudados em diversos modelos experimentais de lesões em diferentes órgãos, para esclarecer os mecanismos pelos quais eles atuariam, e mais recentemente estudos têm reportado o papel de vários desses ácidos graxos em modelos de doenças renais, incluindo alguns estudos em humanos. Neste capítulo vamos sumarizar os achados que reportam como esses ácidos graxos atuam em diferentes modelos de doença renal, passando tanto por ácidos graxos que estão prontamente disponíveis após a digestão, quanto por aqueles que são produzidos pela microbiota intestinal e as perspectivas acerca do uso de proteínas ligadoras de ácidos graxos como biomarcadores e a administração de ácidos graxos como intervenção terapêutica.

## PAPEL DOS ÁCIDOS GRAXOS NAS DOENÇAS RENAIAS

Ácidos graxos livres (AGL) são compostos de ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poli-insaturados. A composição dos AGL pode ser modificada pelo estado metabólico como na síndrome metabólica e na obesidade e ambos são fatores que contribuem no prognóstico da lesão renal<sup>1</sup>.

Esses AGL ligados à albumina são filtrados pelo glomérulo, reabsorvidos pelas células tubulares proximais e então metabolizados, sendo mediadores fundamentais do dano tubular para doença renal com proteinúria, devido à lipotoxicidade causada pelo depósito e pela não regulação de AGL citosólico nas células renais<sup>2,3</sup>.

Estudos têm demonstrado que o tratamento com palmitato (AG saturado) pode acarretar no tecido renal aumento de espécies reativas de oxigênio (ERO)<sup>4</sup>, aumento da expressão de moléculas inflamatórias como a proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1, do inglês *monocyte chemotactic protein-1*), por meio da ativação da via de sinalização proteína cinase C (PKC, do inglês *protein kinase C*), fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B, do inglês *nuclear factor kappa B*) e aumento de morte celular por apoptose<sup>5</sup>. O tratamento com oleato (AGL monoinsaturado) ou com ácido eicosapentaenoico (AGL poli-insaturado) na presença do palmitato consegue reverter esse quadro, diminuindo a expressão de MCP-1 pela inibição de PKC, além de diminuir a apoptose pela restauração da atividade de moléculas envolvidas com a sobrevivência celular<sup>5</sup>. Portanto, a lesão renal pode estar associada ao tipo de AGL presente no organismo/célula.

Além do depósito de AGL no rim que está associado à lesão tubulointersticial, existem moléculas que são responsáveis pela homeostasia nos níveis de AG nos tecidos, promovendo o aumento da expressão de moléculas envolvidas na lipólise dos AG. Entre essas moléculas temos a família dos receptores ativados por proliferador de peroxissomos (PPAR, do inglês, *peroxisome proliferator-activated receptor*) como participantes desse processo<sup>6</sup>. Em camundongos geneticamente modificados para um membro dessa família (PPAR $\alpha$ ) submetidos a uma sobrecarga de AG, foi demonstrado que a ausência deste gene conferiu maior lesão renal, refletida na disfunção renal pelos maiores níveis de ureia, maiores níveis de AG no soro e no córtex renal, mais apoptose pela menor expressão de moléculas antiapoptóticas e maiores níveis de moléculas pró-inflamatórias<sup>7</sup>. Da mesma forma, a utilização de um agonista de PPAR $\alpha$  induz a lipólise dos AG no rim, diminuindo sua toxicidade, pela diminuição do estresse oxidativo e depósito de AG no rim, além de diminuir o depósito de colágeno e outros componentes que contribuem para o estabelecimento da fibrose renal, um mecanismo frequente na doença renal crônica<sup>8</sup>. Isto exemplifica que, além do tipo de AGL presente, defeitos em moléculas essenciais para o metabolismo do AG podem comprometer o bom funcionamento das células e, conseqüentemente, dos órgãos.

### ÁCIDOS GRAXOS E INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

A insuficiência renal aguda (IRA) é caracterizada pela deterioração da função renal em um curto período de tempo, sendo causada principalmente devido à lesão de isquemia e reperfusão e/ou sepse. O mecanismo de lesão por isquemia e reperfusão envolve a lesão isquêmica, na qual ocorre a liberação de ERO, citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Já na etapa de reperfusão, ocorre o recrutamento de leucócitos, primeiramente neutrófilos, que quando ativados também liberam ERO<sup>9-10</sup>. Estudos mostraram que o tratamento com alguns ácidos graxos pode promover a proteção do rim diante da lesão de isquemia e reperfusão. Neste modelo, de-

monstrou-se que a administração do ácido nitro-oleico foi capaz de diminuir a lesão renal, uma vez que após o tratamento foram observados menores níveis de ureia e creatinina séricas. No tecido renal, também foram observados menores níveis de moléculas pró-inflamatórias, além de menor infiltrado celular<sup>11</sup>. Outro trabalho mostrou que a carnitina, que é essencial para o transporte de ácidos graxos para o interior da mitocôndria para a geração de ATP, apresentava-se com níveis diminuídos após a isquemia e reperfusão, indicando possível déficit do metabolismo de AGL na lesão por isquemia e reperfusão. Neste mesmo estudo, foi observado que a administração de carnitina e ribonucleosídeo 5-aminoimidazol-4-carboxamido (AICAR, do inglês *5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside*) aumentou os níveis de ATP, indicando maior atividade de transporte e metabolismo de ácidos graxos na mitocôndria, e diminuiu a concentração de malondialdeído e fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumor necrosis factor*) com concomitante melhora da morfologia e função (pelos níveis de creatinina e ureia) renal<sup>12</sup>. Estes trabalhos indicam que a presença e o metabolismo dos ácidos graxos na lesão renal aguda são importantes para conter e/ou proteger o rim da lesão.

### ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA, MICROBIOTA INTESTINAL E INFLAMAÇÃO RENAL

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), butirato, acetato e propionato, são produtos finais da fermentação de carboidratos produzidos pela microbiota intestinal, constituídos por cadeia alifática contendo até 6 carbonos, que podem tomar rapidamente a corrente sanguínea<sup>13</sup>. Tem-se atribuído papéis anti-inflamatórios para esses AGCCs tanto na célula<sup>14-15</sup>, como em modelos de artrite e colite<sup>16-17</sup>. Por outro lado, a ausência de microbiota intestinal, necessária para a produção de AGCC, compromete o compartimento renal, por diminuir sua função e aumentar sua lesão diante de uma lesão<sup>18</sup>, demonstrando a importância da relação entre microbiota intestinal e processos inflamatórios em diversos órgãos. De fato, o tratamento com um dos AGCCs, butirato, é capaz de diminuir a expressão TNF- $\alpha$  (fator ou necrose tumoral- $\alpha$ ), que é um importante mediador inflamatório, no rim em modelo de sepse grave em ratos<sup>19</sup>. Nosso grupo, atualmente, também investiga a participação desses AGCCs em modelos de doenças renais. Dados recentes e ainda não publicados do nosso grupo demonstram que o tratamento com outro AGCC, o acetato, é capaz de proteger o rim submetido à lesão de isquemia-reperfusão, pela observação de menores níveis de ureia e creatinina séricas, além de menores níveis sistêmico e no rim de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Também pudemos observar menos apoptose no tecido renal e menor infiltrado leucocitário. Em modelo de sepse grave, o tratamento com acetato confere aumento na sobrevivência dos camundongos. Em um modelo experimental de glomerulosclerose segmentar e focal, o tratamento com butirato diminuiu a proteinúria dos camundongos. Ainda avançaremos no



entendimento molecular dos benefícios observados por esses AGCCs e também qual o papel desses AGCCs em outros modelos de doença renal. Mas o que se pode afirmar é que esses AGCCs contribuem para a diminuição de processos inflamatórios no rim e em outros órgãos.

## ÔMEGA-3 E DOENÇAS RENAIS

Apesar de alguns AG contribuírem para o desencadeamento de diversas doenças renais, outros são ditos como de grande importância para o organismo. Dentre eles o ácido graxo poli-insaturado de cadeia longa ômega-3 está entre os principais AG recomendados na ingestão alimentar pelos seus diversos benefícios<sup>20</sup>. Tem sido associado à doença renal crônica o consumo de ômega-3. A suplementação com ômega-3 pode proteger o rim por meio da modulação da resposta inflamatória pela diminuição da expressão de moléculas pró-inflamatórias e de moléculas de adesão celular de leucócitos<sup>21</sup>. Ademais, a suplementação com ômega-3 também pode reduzir a inflamação e a fibrose em modelos animais<sup>22-23</sup>. Portanto, apesar de ser muito estudado em doenças cardiovasculares, o consumo de ômega-3 pode ser benéfico para pacientes com doença renal crônica. De fato, em humanos já foi observada associação entre menor função renal (*clearance* de creatinina) e menor concentração de ômega-3<sup>24</sup>. A ingestão de ômega-3 também vem sendo investigada em pacientes renais crônicos, para diminuir a hipertriglicemia<sup>25-26</sup>, a progressão da doença na nefropatia por IgA<sup>27</sup> e a hipertensão<sup>28</sup>, com resultados ainda não conclusivos, mas promissores. Se há esforços para verificar os benefícios da ingestão de ômega-3 nas diversas doenças renais e para diminuir seus fatores de risco, a ingestão de ômega-3 é, de maneira geral, benéfica para o paciente em diálise, pois, ainda que não se tenha resultados conclusivos acerca dos seus benefícios em relação a esses fatores, sua ingestão está associada à maior sobrevida desse paciente por até três anos<sup>29</sup>.

## PROTEÍNA LIGADORA DE ÁCIDO GRAXO COMO BIOMARCADOR

Biomarcadores são componentes do próprio organismo que apresentam expressão diferenciada diante de uma lesão. O reconhecimento e a caracterização destes componentes são importantes para a detecção de lesões e prognóstico de doenças. Vários biomarcadores já são utilizados para a identificação de lesões renais, como a ureia sérica na lesão renal aguda e a proteinúria na doença renal crônica, entre outros. A análise de apenas um biomarcador muitas vezes não é determinante para o diagnóstico de uma doença, o que demanda a análise de outros biomarcadores, indicando, assim, a importância do estudo de novos biomarcadores, para que cada vez mais o diagnóstico e o prognóstico de doenças sejam mais específicos e corretos. Ainda não há estudos que indiquem uma modulação de ácidos graxos em doenças renais, porém proteínas ligadoras de ácidos graxos (FABP, do inglês *fatty acid binding protein*), que são proteínas de

14kDa, têm sido fortemente sugeridas como biomarcadores em diversos tipos de lesão renal, sendo a mais estudada até o momento a FABP do fígado (L-FABP, do inglês, *liver-FABP*). Esta proteína é encontrada no citoplasma de células tubulares renais proximais, no fígado e no intestino delgado. Em crianças, L-FABP, detectada na urina poucas horas depois de uma intervenção cirúrgica cardíaca, é apontada como biomarcador preditivo de lesão renal aguda após este tipo de cirurgia<sup>30-31</sup>. O mesmo foi observado em adultos, onde os níveis de L-FABP na urina estavam elevados logo após a cirurgia cardíaca, e mantiveram-se elevados por até 6 horas em pacientes que desenvolveram lesão renal aguda<sup>32</sup>. A concentração L-FABP também se encontra aumentada na urina de indivíduos que sofreram algum tipo de traumatismo e desenvolveram lesão renal<sup>33</sup>, bem como em pacientes com glomerulonefrite crônica<sup>34</sup>. Na nefrite lúpica, a análise da inflamação intersticial é baseada em biópsias renais. Para melhor prognóstico, o estudo de outros parâmetros menos invasivos que indiquem a gravidade da inflamação é necessário. Zhang *et al*<sup>35</sup> observaram que os níveis de L-FABP estavam correlacionados positivamente com o desenvolvimento da nefrite e, em conjunto, com outros parâmetros, parece ser uma boa alternativa de análise. O aumento de um tipo específico de FABP (FABP4) foi observado no soro de pacientes renais crônicos, que, além de indicar o problema renal, também esteve associado a um maior risco de morte cardiovascular nestes pacientes<sup>36</sup>. Embora a FABP esteja associada a inúmeras lesões renais, na lesão renal seguida de transplante de coração, ela parece não apresentar nenhuma correlação. Já no transplante renal, a L-FABP da urina é útil como marcador preditivo de perda da função do enxerto<sup>37</sup>. Modelos suínos ainda sugerem a análise sérica de FABP, uma vez que a FABP do coração (H-FABP, do inglês, *heart*) encontra-se em concentrações mais elevadas, horas após o transplante, em animais que tiveram a perda da função do enxerto<sup>38</sup>. Estes estudos são recentes, porém parecem promissores, indicando a FABP como forte candidata a biomarcador de lesão renal, tanto em modelos agudos quanto crônicos. Por ser uma proteína de rápida expressão, sua detecção logo no início do processo da lesão ou perda de função sugere a FABP tanto do soro quanto da urina como uma grande ferramenta que possibilita a aplicação de tratamentos preventivos.

## CONCLUSÃO

O estudo dos ácidos graxos em diversos modelos de lesão renal abre perspectivas de tratamento e intervenções terapêuticas, pois, além de contribuírem no processo de lesão em vários modelos, agora os ácidos graxos começam a aparecer como mediadores dos processos de lesão, podendo vir a ser mais uma ferramenta para o tratamento das doenças renais. Além disso, proteínas ligantes dos ácidos graxos surgem como nova proposta de biomarcadores preditivos de danos renais, favorecendo tratamentos preventivos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Klein-Platac C, Draï J, Oujaa M *et al.* Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1178-1184.
- Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2974-2984.
- Kume S, Uzu T, Araki S *et al.* Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2715-2723.
- Koyama T, Kume S, Koya D *et al.* SIRT3 attenuates palmitate-induced ROS production and inflammation in proximal tubular cells. *Free Radic Biol Med* 2011; 51: 1258-1267.
- Soumura M, Kume S, Isshiki K *et al.* Oleate and eicosapentaenoic acid attenuate palmitate-induced inflammation and apoptosis in renal proximal tubular cell. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402: 265-271.
- Aoyama T, Peters JM, Iritani N *et al.* Altered constitutive expression of fatty acid-metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha). *J Biol Chem* 1998; 273: 5678-5684.
- Kamijo Y, Hora K, Kono K *et al.* PPARalpha protects proximal tubular cells from acute fatty acid toxicity. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3089-3100.
- Tanaka Y, Kume S, Araki S *et al.* Fenofibrate, a PPARalpha agonist, has renoprotective effects in mice by enhancing renal lipolysis. *Kidney Int* 2011; 79: 871-882.
- Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1448-1460.
- Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH *et al.* Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364: 1814-1827.
- Liu H, Jia Z, Soodvilai S *et al.* Nitro-oleic acid protects the mouse kidney from ischemia and reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: F942-F949.
- Idrovo JP, Yang WL, Matsuda A *et al.* Post-treatment with the combination of 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside and carnitine improves renal function after ischemia/reperfusion injury. *Shock* 2012; 37: 39-46.
- Pomare EW, Branch WJ, Cummings JH. Carbohydrate fermentation in the human colon and its relation to acetate concentrations in venous blood. *J Clin Invest* 1985; 75: 1448-1454.
- Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E *et al.* Short-chain fatty acids stimulate the migration of neutrophils to inflammatory sites. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117: 331-338.
- Singh N, Thangaraju M, Prasad PD *et al.* Blockade of dendritic cell development by bacterial fermentation products butyrate and propionate through a transporter (Slc5a8)-dependent inhibition of histone deacetylases. *J Biol Chem* 2010; 285: 27601-27608.
- Maslowski KM, Vieira AT, Ng A *et al.* Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461: 1282-1286.
- Sina C, Gavrilova O, Forster M *et al.* G protein-coupled receptor 43 is essential for neutrophil recruitment during intestinal inflammation. *J Immunol* 2009; 183: 7514-7522.
- Jang HR, Gandolfo MT, Ko GJ *et al.* Early exposure to germs modifies kidney damage and inflammation after experimental ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F1457-F1465.
- Zhang LT, Yao YM, Liu JQ *et al.* Sodium butyrate prevents lethality of severe sepsis in rats. *Shock* 2007; 27: 672-677.
- Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 560S-569S.
- De Caterina R, Massaro M. Omega-3 fatty acids and the regulation of expression of endothelial pro-atherogenic and pro-inflammatory genes. *J Membr Biol* 2005; 206: 103-116.
- Baggio B, Musacchio E, Priante G. Polyunsaturated fatty acids and renal fibrosis: pathophysiologic link and potential clinical implications. *J Nephrol* 2005; 18: 362-367.
- An WS, Kim HJ, Cho KH *et al.* Omega-3 fatty acid supplementation attenuates oxidative stress, inflammation, and tubulointerstitial fibrosis in the remnant kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F895-F903.
- Lauretani F, Semba RD, Bandinelli S *et al.* Plasma polyunsaturated fatty acids and the decline of renal function. *Clin Chem* 2008; 54: 475-481.
- Saifullah A, Watkins BA, Saha C *et al.* Oral fish oil supplementation raises blood omega-3 levels and lowers C-reactive protein in haemodialysis patients—a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3561-3567.
- Svensson M, Christensen JH, Solling J *et al.* The effect of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and blood pressure in patients with CRF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 77-83.
- Donadio JV, Jr, Bergstralh EJ, Offord KP *et al.* A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 1194-1199.
- Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE *et al.* Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1493-1499.
- Kutner NG, Clow PW, Zhang R *et al.* Association of fish intake and survival in a cohort of incident dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1018-1024.
- Portilla D, Dent C, Sugaya T *et al.* Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2008; 73: 465-472.
- Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG *et al.* Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2301-2309.
- Matsui K, Kamijo-Ikmemori A, Sugaya T *et al.* Usefulness of urinary biomarkers in early detection of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Circ J* 2011; 76: 213-220.
- Sugimura T, Lu Wang E, Kashiwagi M *et al.* Renal immunohistochemical investigation for the differentiation of the cause of multiple trauma fatalities. *Leg Med (Tokyo)* 2012; 14: 1-5.
- Mou S, Wang Q, Li J *et al.* Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein as a marker of progressive kidney function deterioration in patients with chronic glomerulonephritis. *Clin Chim Acta* 2011; 413: 187-191.
- Zhang X, Nagaraja HN, Nadasdy T *et al.* A composite urine biomarker reflects interstitial inflammation in lupus nephritis kidney biopsies. *Kidney Int* 2012; 81: 401-406.
- Furuhashi M, Ishimura S, Ota H *et al.* Serum fatty acid-binding protein 4 is a predictor of cardiovascular events in end-stage renal disease. *PLoS One* 2011; 6: e27356.
- Przybylowski P, Koc-Zorawska E, Malyszko JS *et al.* Liver fatty acid-binding protein in heart and kidney allograft recipients in relation to kidney function. *Transplant Proc* 2011; 43: 3064-3067.
- Jochmans I, Lerut E, van Pelt J *et al.* Circulating AST, H-FABP, and NGAL are early and accurate biomarkers of graft injury and dysfunction in a preclinical model of kidney transplantation. *Ann Surg* 2011; 254: 784-791; discussion 791-782.

INDICAÇÃO DE DIÁLISE RENAL

# SEÇÃO 5

Maria Cássia Polino

## Nefrologia Intervencionista





## INDICAÇÕES DE BIÓPSIA RENAL

Maria Goretti Polito  
Gianna Mastroianni Kirsztajn



## INTRODUÇÃO

Antes da realização da primeira biópsia renal percutânea passaram-se três séculos de observação macroscópica do rim em autópsia, resultando no trabalho de Bright e Rayer entre as décadas de 1820 e 1830<sup>1</sup>, baseado na relação entre os achados histopatológicos e manifestações clínicas da doença proposta por Giovanni Battista Morgagni e Marie François Xavier Bichat (1682-1771). No início de 1837, Gabriel Valentim inventou o primeiro micrótomo, sendo a partir daí introduzida na autópsia a avaliação da histologia renal. Entretanto, sem uma boa técnica para a realização de cortes finos, e devido à ausência de colorações específicas, o progresso foi lento<sup>2</sup>. Somente em 1879, com a introdução das primeiras colorações e melhor técnica de secção, surgiram os estudos de microscopia realizados por Klebs<sup>3</sup> e Langhans<sup>4</sup> e, muitos outros autores, resultando nos estudos histopatológicos renais clássicos de Volhard e Fahr<sup>5</sup> em 1914 e, mais tarde, de Bell<sup>6</sup> em 1930 e Allen<sup>7</sup> em 1951.

Na década de 1950, a biópsia percutânea foi inicialmente utilizada para obter fragmentos de tecido hepático, sendo ocasionalmente obtido, durante a década de 1940, material renal de forma acidental durante a biópsia hepática. Ball<sup>8</sup>, no Tennessee, e Cazal<sup>9</sup>, na França, realizaram biópsia aspirativa por agulha de tumores em vários órgãos, incluindo os rins, mas a ideia de estudar doenças do parênquima renal por essa técnica não existia.

Em 1943, Castleman e Smithwick avaliaram, de forma sistemática, 100 biópsias cirúrgicas de pacientes hipertensos<sup>10</sup>.

Em 1944, Nils Alwall (Fig. 19.1)<sup>11</sup> foi o primeiro a aventar a possibilidade de realização de biópsia aspirativa por agulha em doença do parênquima renal, usando a agulha para biópsia hepática aspirativa utilizada por Iversen e Roholm<sup>12</sup>.



Figura 19.1 – Nils Alwall, 1944.

Inicialmente, procurou-se investigar todos os tipos de lesão renal por meio de biópsia, desde a pielonefrite aguda até a glicosúria<sup>13</sup>. Os conhecimentos adquiridos, desde então, permitiram reduzir o número de condições cujo diagnóstico necessitou de biópsia renal. Estar atento à real necessidade do procedimento é importante, uma vez que esta não é uma técnica isenta de complicações. Vale ressaltar que, se hoje a taxa é reduzida, para isso muito contribuiu o uso de dispositivos automáticos de propulsão para biópsia e a ultrassonografia em tempo real<sup>14</sup>.

A decisão de realizar ou não biópsia renal envolve múltiplas questões, incluindo: indicações e contraindicações, momento adequado, escolha e disponibilidade das técnicas, eventuais complicações e a utilização da informação<sup>15</sup>.

A biópsia renal percutânea tem um papel fundamental na prática clínica dos nefrologistas. Em alguns casos, parece ser essencial para estabelecer o diagnóstico exato e, conseqüentemente, para escolher o tratamento ade-

quado, bem como para ajudar a decidir quando o tratamento é desnecessário, estabelecer o grau de atividade (isto é, o potencial e a reversibilidade do agravo) e de cronicidade (traduzindo a irreversibilidade)<sup>15</sup>. Ter uma ideia do grau de atividade e de cronicidade ajuda sobremaneira a determinar o prognóstico e a probabilidade de resposta à terapêutica. Entretanto, a morbidade e, ocasionalmente, a mortalidade associadas com o procedimento exigem que sempre se faça cuidadosa avaliação da taxa de riscos e benefícios para cada potencial candidato à biópsia renal.

## INDICAÇÕES

Idealmente, a informação derivada da biópsia renal deveria identificar o diagnóstico específico, refletir a extensão da atividade da doença e prover a base para a decisão sobre a terapêutica mais indicada em cada caso. Entretanto, os achados histopatológicos muitas vezes não são específicos e nem sempre é possível chegar-se a uma conclusão diagnóstica. Além do mais, mesmo que se possa definir a atividade de doenças graves por meio da biópsia, o nível da gravidade da doença renal muitas vezes é estabelecido pelo quadro clínico. Entre os extremos de lesão mínima a grave, não fica clara a correlação morfofuncional, e como consequência existe geralmente considerável divergência de opiniões sobre o significado de lesões histológicas que apresentam atividade intermediária.

O benefício decorrente da realização da biópsia renal não é uniforme, sendo discutível seu valor em diferentes situações. Não há dúvida de que as informações derivadas da biópsia renal têm utilidade, porém não há consenso quanto aos critérios de indicação. A título de exemplo, são apresentadas algumas indicações e contraindicações relativas de biópsia renal no quadro 19.1, que, entretanto, não são aceitas por todos<sup>16</sup>.

De fato, critérios de julgamento subjetivos, em grande parte baseados na experiência de cada investigador, são com frequência utilizados para definir a indicação de biópsia<sup>15-17</sup>, como demonstrado recentemente em um questionário realizado por Giorgio Fujano *et al*<sup>18</sup> e respondido por 360 nefrologistas de diferentes países (Quadro 19.2).

## SÍNDROME NEFRÓTICA

As indicações para a realização de biópsia renal na doença glomerular não são universalmente aceitas (Quadro 19.2). Entretanto, não se diagnosticando doença sistêmica, a maioria dos nefrologistas acredita que, diante de síndrome nefrótica ou de proteinúria elevada sem síndrome nefrótica, a biópsia é o único recurso para a determinação do tipo da doença renal quando as manifestações clínicas não são reveladoras neste sentido. De fato, o conjunto de alterações clínicas e laboratoriais sobrepõe-se bastante nas formas idiopáticas. Vale lembrar que a biópsia renal não é tipicamente indicada para síndrome nefrótica quando existe história de envolvimento extrarenal devido a *diabetes mellitus* ou amiloidose primária ou secundária. Por outro lado, pacientes com nefrite lúpica são comumente submetidos à biópsia para determinar a classe da nefrite em questão.

Na experiência de Michael P. Madaio<sup>15</sup>, em cerca de 45% dos casos o diagnóstico clínico da glomerulopatia é incorreto; por exemplo, não é geralmente possível distinguir com base nos dados clinicolaboratoriais entre a glomerulopatia membranosa e a glomerulosclerose segmentar e focal (GESF). Nesta situação, a determinação do tipo específico de glomerulopatia permitirá a melhor decisão em relação à terapêutica. Além disso, algumas entidades são de diagnóstico estritamente histológico, como, por exemplo, a glomerulonefrite fibrilar ou a glomerulopatia por fibronectina.

A realização de biópsia renal foi prática habitual em todas as crianças com síndrome nefrótica até os anos 1970<sup>19,20</sup>. Desde então, dada a elevada probabilidade de se tratar de doença de lesões mínimas, preconiza-se o início de corticoterapia, dispensando-se a realização prévia da biópsia renal, em crianças entre 1 e 10 anos de idade, sabendo-se que cerca de 90% delas responderão à terapêutica.

A necessidade da biópsia renal em crianças maiores, adolescentes e adultos ainda é motivo de controvérsia<sup>21,22</sup>. Considerando-se as diversas possibilidades terapêuticas que podem ser adotadas em função do contexto clinicopatológico, a biópsia influencia na escolha em 86% dos casos<sup>23</sup>.

Quadro 19.1 – Indicações e contraindicações relativas para a realização de biópsia renal<sup>16</sup>.

Indicações relativas	Contraindicações relativas
Síndrome nefrótica ou proteinúria > 2g/24h	Proteinúria isolada de pequena monta
Proteinúria e hematúria persistentes	Hematúria isolada persistente
LRA que não se resolve com 3-4 semanas	Obstrução das vias urinárias
LRA de origem não definida ou com cilindrúria hemática	Rins de tamanho reduzido
DRC com rins de dimensões conservadas	Hipertensão arterial não controlada
—	Infecção do trato urinária não tratada

LRA = lesão renal aguda; DRC = doença renal crônica.

Quadro 19.2 – Indicações para a realização da biópsia renal sugeridas pelo resultado do questionário proposto por Giorgio Fuiano *et al*<sup>18</sup>.

Alta (taxa ≥ 70%)	Controversa (35-70%)	Baixa (< 35%)
<b>Função renal normal</b>		
Micro-hematúria com proteinúria	Proteinúria < 1g/24h com teste sorológico anormal	Micro-hematúria isolada persistente
Macro + micro-hematúria com proteinúria < 3g/24h	Macro + micro-hematúria com proteinúria < 3g/24h	Micro-hematúria glomerular isolada persistente
Proteinúria isolada 1-3g/24h	Proteinúria isolada de 1-3g/24h	-
Proteinúria ≥ 3g/24h	-	-
<b>DRC moderada (RFG 30-80mL/min) sem etiologia definida</b>		
Hematúria, proteinúria não nefrótica e dimensões renais próximas do normal	Proteinúria baixa com rins próximos do normal	Proteinúria baixa com rins com dimensões reduzidas
Proteinúria nefrótica com ANCA e anticorpos anti-DNA séricos positivos	Proteinúria nefrótica na presença de diabetes	Hematúria e proteinúria não nefrótica na presença de diabetes, hipertensão crônica, ANCA, anticorpos anti-DNA e crioglobulinas séricas positivas
-	Hematúria, proteinúria não nefrótica, dimensão renal reduzida	-
-	Proteinúria nefrótica em pacientes com crioglobulinemia	-
DRC grave (RFG < 30mL/min) com dimensões renais próximas do normal	-	Com dimensões renais reduzidas
LRA após 4 semanas sem etiologia	Após 1 semana de ausência de recuperação	Precoce
<b>Transplante renal</b>		
Após cirurgia, déficit de função do enxerto em uma semana	-	-
Rápida deterioração da função após função inicial boa, depois de terapia antirrejeição	-	-
Deterioração funcional progressiva e lenta	-	-
Proteinúria nefrótica	-	-

LRA = lesão renal aguda; DRC = doença renal crônica; RFG = ritmo de filtração glomerular. Por ocasião do estudo, utilizava-se a denominação "insuficiência renal crônica".

De modo geral, exames sorológicos, além de adequada avaliação clínica, de pacientes com síndrome nefrótica são feitos previamente à realização da biópsia para determinar se existe acometimento sistêmico<sup>24</sup>.

Na ausência de uma doença sistêmica, os padrões histológicos mais frequentemente encontrados são glomerulopatia membranosa, doença de lesões mínimas ou glomerulosclerose segmentar e focal (80% dos casos de síndrome nefrótica nos adultos e crianças)<sup>19</sup>. Em nosso meio, em estudo realizado no Setor de glomerulopatias da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina junto ao Serviço de Patologia do Hospital do Rim e Hipertensão – UNIFESP, em 9.617 biópsias renais provenientes de todas as regiões do País, na criança a glomerulosclerose segmentar e focal foi responsável por 41,6% dos casos, seguida pela doença de lesões mínimas (28,3%); no adulto, a glomerulopatia membranosa

ocorreu em 23,1%, seguida pela GESF (22,8%), e no idoso, a glomerulopatia membranosa ocorreu em 29,6%, seguida pela GESF (19,7%)<sup>25,26</sup>.

A biópsia renal, nesses casos, serve para orientação terapêutica<sup>27</sup> e dá informações prognósticas. Pode também revelar diagnósticos inesperados, como a amiloidose primária ou secundária, a glomerulopatia fibrilar/imunotactoide ou a nefropatia membranosa com alterações sugestivas de lúpus subjacente, que podem ocorrer na ausência de alterações sorológicas típicas e, eventualmente, doenças raras, tais como doença de Fabry, glomerulopatia colágeno-fibrótica e deficiência de lecitina-colesterol-aciltransferase, as quais têm achados histológicos característicos<sup>27</sup>.

Para Madaio<sup>15</sup>, só se deve falar que uma glomerulopatia é idiopática após a avaliação da biópsia renal, que é capaz de identificar algumas doenças sistêmicas, a



exemplo da nefropatia do HIV, que pode estar presente na ausência de manifestações clínicas da infecção.

Além do diagnóstico da glomerulopatia específica, a biópsia renal pode fornecer informações sobre a gravidade do dano glomerular, das alterações tubulointersticiais associadas e da situação das artérias segmentares e arteríolas. Uma vez que o grau de envolvimento túbulo-intersticial correlaciona-se melhor com a taxa de filtração glomerular, esta informação pode ser importante em termos de prognóstico.

### SÍNDROME NEFRÍTICA E GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

A síndrome nefrítica, caracterizada pela presença de hematuria, proteinúria e frequentemente hipertensão arterial e perda de função renal, pode ser causada por uma doença sistêmica que não requer a realização da biópsia renal para estabelecer o diagnóstico<sup>28</sup>. Entretanto, existem situações nas quais é necessário iniciar a terapêutica enquanto se espera o resultado da biópsia renal. Exemplos dessa situação incluem a doença por anticorpos antimembrana basal glomerular (MBG), a poliangiite microscópica e a granulomatose de Wegener, cujos diagnósticos podem ser confirmados laboratorialmente (presença de anticorpos circulantes antimembrana basal glomerular no caso da primeira e anticitoplasma de neutrófilo nas demais) e ter um curso rapidamente progressivo. Na maioria dos casos, no entanto, a biópsia renal é indispensável para a definição do diagnóstico, do tipo de glomerulonefrite, do nível de gravidade da doença e, conseqüentemente, da orientação terapêutica.

Nesses pacientes com síndrome nefrítica e glomerulonefrite rapidamente progressiva, mesmo que os testes sorológicos sejam importantes para o diagnóstico inicial, geralmente o diagnóstico definitivo é estabelecido com base na análise da biópsia renal, especialmente nos casos de glomerulonefrite rapidamente progressiva.

Na prática, como os dois testes sorológicos mais importantes nessa situação, as pesquisas de ANCA e de anticorpos anti-MBG, só são realizados por alguns laboratórios especializados e requerem dias a semanas para a liberação do resultado, muitos nefrologistas utilizam de pronto a biópsia como procedimento diagnóstico inicial e principal. Isso se deve ao fato de que o resultado da imunofluorescência, a qual é necessária para o diagnóstico diferencial entre as glomerulopatias com crescentes, torna-se mais rapidamente disponível. A sensibilidade e a especificidade dos anticorpos séricos antimembrana basal glomerular são ambas superiores a 90%<sup>28,29</sup>. Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) são altamente específicos para os casos de vasculite, como a granulomatose de Wegener; entretanto, a sensibilidade varia com a atividade da doença<sup>30,31</sup>. Resultados falso-positivos podem ocorrer nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, mas esses podem ser distinguidos dos positivos verdadeiros por imunofluorescência<sup>32</sup>. Curio-

samente, em pacientes com glomerulonefrite crescêntica e necrotizante sem manifestação sistêmica de vasculite, o ANCA tem sensibilidade que varia de 0 a 75% em pacientes com doença ativa.

Deve ficar claro, então, que, em pacientes com síndrome nefrítica, a biópsia pode dar informações sobre a presença e extensão da inflamação e dos depósitos imunes, especialmente importantes para o pronto diagnóstico e instituição de tratamento em pacientes com glomerulonefrite e insuficiência renal rapidamente progressiva.

Para Madaio<sup>15</sup>, o diagnóstico em caso de glomerulonefrite aguda é iminentemente baseado nos achados clínicos e sorológicos, de modo que ele reserva a biópsia renal para os pacientes em que esses achados não identificaram uma doença sistêmica específica.

### PROTEINÚRIA NÃO NEFRÍTICA

A decisão de realizar biópsia renal nos casos de proteinúria isolada parece ser principalmente influenciada pelo nível da proteinúria. Geralmente ela não é indicada em proteinúrias de pequena monta (500 a 2.000mg/dia), função renal normal, na ausência de hematuria glomerular ou de evidência sorológica de doenças sistêmicas que possam causar glomerulonefrites (como, lúpus eritematoso sistêmico, vasculites ou paraproteinemias). Alguns pacientes com tal nível de proteinúria teriam glomerulosclerose focal secundária à lesão isquêmica (como na nefrosclerose) ou à perda de néfrons (como na nefropatia do refluxo). Nestes casos, os achados da biópsia, geralmente, não indicam uma terapêutica, ou seja, o conhecimento trazido pela biópsia não altera a conduta médica. Outros pacientes teriam glomerulosclerose focal primária incipiente ou glomerulopatia membranosa<sup>33</sup>. Em tais situações, em geral, a terapia imunossupressora não estaria indicada, exceto em caso de nefropatia por IgA com proteinúria superior a 1g/dia. Por esse motivo, alguns serviços passaram a optar, mais recentemente, pela realização de biópsia renal sempre que a proteinúria está acima de 1g/dia, em especial quando há hematuria associada.

Somente uma minoria dos nefrologistas (12,7%) indicariam biópsia renal quando a proteinúria é menor que 1g/24h<sup>34</sup>. O fato é que, em um número expressivo de casos de pequena proteinúria não está indicada a imunossupressão, uma vez que o prognóstico dos pacientes com proteinúria não nefrótica isolada é, na maior parte das vezes, bom<sup>34</sup>. De qualquer forma, nessas condições, a vigilância médica deverá ser feita mais a miúdo.

Em uma série da Singapura, envolvendo mais de 68.000 militares assintomáticos, sem história de hipertensão arterial ou doença renal, menos de 1% tinha proteinúria persistente, como única anormalidade urinária<sup>35</sup>. De 45 indivíduos em que a biópsia renal foi feita, a lesão mais comum foi a esclerose glomerular focal, presente em 33 casos. Nenhuma das lesões identificadas foi considerada séria o suficiente para requerer terapia específica; o significado clínico dessas lesões permanece

incerto. De fato, persistem as controvérsias, enquanto Rose<sup>17</sup> adverte que a não realização da biópsia renal em proteinúria não nefrótica isolada decorre da constatação de que o prognóstico é geralmente excelente, Tischer<sup>16</sup> recomenda-a em pacientes assintomáticos que permanecem não nefróticos por ocasião do diagnóstico inicial. É notório, no estudo de Yamagata *et al*<sup>23</sup>, que 10,6% dos 151 pacientes com proteinúria assintomática desenvolveram insuficiência renal; portanto, os autores concluíram que a biópsia renal deveria ser considerada pelo menos entre aqueles indivíduos com proteinúria acima de 1g/24h, para avaliar a possibilidade de tratamento<sup>23</sup>.

Alguns nefrologistas realizam biópsia renal em pacientes com proteinúria de 2 a 3g/dia, sendo consensual sua realização no estudo aqui apresentado (Quadro 19.2), se houver registro de elevação da pressão arterial. Os achados de Fuiano *et al*<sup>18</sup> também mostraram que a maioria indicava a realização da biópsia quando a proteinúria era maior que 1g/dia (Quadro 19.2).

## HEMATÚRIA ISOLADA

A hematuria isolada acompanha-se de dificuldades ainda maiores em relação ao seu diagnóstico e da conduta a ser instituída<sup>36</sup>, principalmente porque a hematuria pode resultar de numerosas alterações no trato urinário (inclusive extrarrenais), em que, obviamente, a biópsia renal não tem nenhum papel diagnóstico.

A detecção de hemácias dismórfica na urina por microscopia com contraste de fase e/ou a presença de cilindros hemáticos sugerem uma origem renal para a hematuria<sup>37</sup>. A biópsia renal diante de hematuria microscópica persistente e dismórfica, com teste negativo em tira reagente (*disptick*) para proteinúria, creatinina sérica normal e pressão arterial normal, pode não alterar a terapêutica nesses pacientes que, geralmente, têm um bom prognóstico.

Nos casos de hematuria isolada, a biópsia renal mostrou-se capaz de influenciar a opção terapêutica em apenas um de 86 casos, em revisão realizada por Richards *et al*<sup>4</sup>. Além disso, segundo alguns autores, a biópsia renal mostra-se anormal em aproximadamente 75% dos casos de hematuria isolada (pacientes sem proteinúria, sem outras anormalidades do sedimento urinário, função renal normal e sem anormalidades estruturais do trato urinário), mas não existe tratamento efetivo para a nefropatia responsável<sup>38,39</sup>. Em tais pacientes, a nefropatia por IgA é a doença mais comum, ocorrendo em aproximadamente 50% dos pacientes<sup>38</sup>, acompanhada pela nefrite hereditária (doença de Alport) e doença de membrana fina. Em um estudo de Yamagata *et al* com 850 pacientes com anormalidades urinárias assintomáticas, observou-se que, durante o período de acompanhamento, em 44,2% de 432 pacientes com hematuria isolada e assintomática houve desaparecimento da hematuria, e 10,6% manifestaram proteinúria, mas sem insuficiência renal<sup>23</sup>.

A associação da hematuria microscópica com episódios de hematuria crescente não modificou substancial-

mente a probabilidade de realização da biópsia renal, que continuou baixa, a menos que a proteinúria (de qualquer grau) estivesse presente e, nesse caso, de fato, muitos nefrologistas (47%) realizavam a biópsia renal, provavelmente porque a associação com proteinúria é um fator prognóstico pior. No estudo de Yamagata *et al*<sup>23</sup>, em um acompanhamento de 134 pacientes com hematuria assintomática e proteinúria, a insuficiência renal ocorreu em 14,9% dos pacientes.

Na ausência de proteinúria, diminuição de função renal, história familiar de doença renal ou anormalidades estruturais do trato urinário, a hematuria é provavelmente decorrente de anormalidades glomerulares leves. Nesse contexto, vale ressaltar que, embora alguns autores considerem que a probabilidade de esclarecer a origem da hematuria com a biópsia renal seja alta, os resultados provavelmente não afetarão a terapêutica.

Em estudo prospectivo, envolvendo 276 pacientes submetidos à biópsia de rins nativos devido a hematuria isolada, a biópsia mudou a decisão terapêutica em somente 36 pacientes<sup>18</sup>.

Os achados histológicos mais frequentes diante de hematuria isolada são "biópsia renal normal" ou a constatação de uma das três das seguintes doenças: nefropatia por IgA, doença de Alport ou doença de membrana fina<sup>38</sup>. Outros achados menos comuns são depósitos isolados de C3 nas paredes dos vasos e doenças tubulointersticiais<sup>39</sup>. A maioria dos pacientes com nefropatia por IgA e doença de membrana fina sem proteinúria tem bom prognóstico a longo prazo<sup>34</sup> e a terapêutica adequada independe do resultado da biópsia, que passa a ser mais indicada, portanto, nos casos em que há evidência de progressão de doença.

Como resultado do que foi exposto, a biópsia renal não é rotineiramente feita para estabelecer um diagnóstico específico, em muitos serviços, a menos que existam evidências de doença progressiva, tais como aumento da proteinúria ou da creatinina sérica<sup>15</sup>.

Muitas vezes, sua utilidade limita-se a estabelecer o diagnóstico e fornecer informação prognóstica, uma vez que não existem atualmente terapêuticas específicas que afetam o prognóstico dessas doenças. Entretanto, o diagnóstico específico pode ser necessário em alguns pacientes para o aconselhamento genético, tal como na síndrome de Alport.

Independente da realização ou não de biópsia, os pacientes com hematuria isolada devem permanecer em acompanhamento cuidadoso, em face da possibilidade de mudança das manifestações clínico-laboratoriais ao longo do tempo e progressão da doença<sup>40,41</sup>.

## LESÃO RENAL AGUDA

O papel da biópsia renal na lesão renal aguda (LRA) é uma questão importante e controversa<sup>18</sup>. A forma de LRA na qual o tratamento específico é mais frequentemente indicado são as glomerulonefrites, vasculites e nefrite tubulointersticiais. Porém, as glomerulonefrites e vascu-



lites não são causas frequentes de LRA, acometendo somente 10% dos casos em grandes séries de 1956 a 1988<sup>42</sup>. Na maioria desses pacientes, a causa e o tipo de doença renal podem ser determinados sem a biópsia renal. As causas mais comuns de LRA são: doença pré-renal relacionada à redução da perfusão renal, necrose tubular aguda, obstrução do trato urinário e doenças sistêmicas associadas com glomerulonefrite aguda que geralmente são evidentes pela clínica, sorologia, ultrassonografia e exame do sedimento urinário. A lesão histopatológica que mais frequentemente se encontra subjacente à LRA é a necrose tubular aguda<sup>43</sup>. Esta reveste-se de aspectos clínicos e laboratoriais característicos, que permitem inferir seu diagnóstico<sup>44</sup>, dispensando a biópsia renal na maior parte dos casos.

Em um número relativamente pequeno de pacientes, entretanto, um diagnóstico claro não pode ser feito somente pela avaliação dos achados clínicos e laboratoriais. O maior problema para o diagnóstico ocorre em circunstâncias nas quais é difícil suspeitar do tipo de doença renal a partir dos achados do sedimento urinário. Por exemplo, se o sedimento revelar hemácias, células tubulares e cilindros granulosos, na ausência de mas não hemáticos, existem explicações razoáveis para a LRA, incluindo glomerulonefrite proliferativa, doença tubulointersticial inflamatória, doença de arteríolas renais ou uma combinação de doenças. Porém se o sedimento urinário revela somente alterações leves, as possibilidades principais seriam lesão tubular aguda ou crônica ou doenças de vasos renais de calibres grandes ou médios. Ganeval *et al* mostraram os resultados de 95 casos de biópsia por LRA que não pareciam ser devidos a depleção de volume, obstrução do trato urinário ou necrose tubular aguda<sup>45</sup>. Glomerulonefrites foram diagnosticadas em 34% dos pacientes, nefrite intersticial em 13%, lesão vascular em 16% e mais uma variedade de lesões residuais. Em outra grande série (levantamento de 1956 a 1998), a glomerulonefrite e a vasculite corresponderam a 10% dos casos<sup>46</sup>. Entretanto, quando somente o paciente selecionado para a biópsia é considerado, a incidência dessas doenças aumenta notadamente. No registro italiano que avaliou 15.461 biópsias renais, a incidência de LRA foi de 9,2%<sup>47</sup>. Em pacientes com LRA, a incidência de vasculite necrotizante foi de 20,1%; glomerulonefrite com crescentes, 14%; e nefrite tubulointersticial, 11,3%. A importância da biópsia renal na LRA foi particularmente enfatizada pelos estudos de Richards *et al*<sup>24</sup>, os quais demonstraram que a biópsia renal altera o tratamento em 22 de 31 pacientes com LRA (71%).

A biópsia é indicada sobretudo nas situações em que o diagnóstico é incerto, como, algumas vezes, acontece no caso da nefrite intersticial secundária a drogas<sup>18</sup>. A nefrite intersticial aguda induzida por drogas é causa frequente de LRA e comumente se associa a manifestação sistêmica de um processo alérgico<sup>48</sup>. A suspeita clínica pode decorrer de: aumento agudo da creatinina sérica temporalmente relacionada a uso de medicamentos ou infecção, febre, *rash*, sedimento urinário revelando leu-

cócitos, eritrócitos e cilindros leucocitários, eosinofília e eosinofilia, proteinúria moderada e sinais de disfunção tubular. Entretanto, em alguns casos, tais como as formas induzidas por anti-inflamatórios não esteroides (AINE), a maioria desses sintomas estão tipicamente ausente ou é diferente (proteinúria é geralmente nefrótica nas formas induzidas pelos AINE)<sup>48</sup>. Indicações para a biópsia renal incluem incerteza no diagnóstico, déficit de função renal avançado ou ausência de recuperação espontânea após interrupção do uso da medicação<sup>24</sup>. A nefrite intersticial aguda não é dose-dependente e seu início pode ocorrer três a quatro dias após a administração da medicação, mas muitas vezes ocorre após semanas ou meses (tal como nas AINE). As principais manifestações histológicas são o edema intersticial e o infiltrado intersticial de linfócitos T e monócitos, algumas vezes de eosinófilos, plasmócitos e neutrófilos, com mudanças mínimas nos glomérulos. Quando uma infecção é responsável pela nefrite intersticial aguda, os neutrófilos estão presentes em grande número.

Fuiano *et al*<sup>18</sup> (Quadro 19.2) mostraram que uma porcentagem razoável de especialistas (40,4%) realiza a biópsia renal somente se não houver melhora espontânea da função renal em quatro semanas. No entanto, é difícil determinar um período certo de tempo para isso e, em muitas circunstâncias, o tratamento precoce pode prevenir a progressão da lesão renal<sup>18</sup>.

Na opinião de Madaio<sup>15</sup>, a biópsia na LRA deveria ser feita nos casos em que não se chegou ao diagnóstico com os recursos clínicos e laboratoriais rotineiros.

## DOENÇA RENAL CRÔNICA

Ao contrário do que ocorre em casos de LRA, com frequência é difícil determinar a causa e o tipo da doença renal crônica apenas com base em critérios clínicos. De acordo com Kobrin e Madaio<sup>48</sup>, a biópsia renal é essencial para se chegar ao diagnóstico dessa condição e a suspeita clínica tem sido confirmada por biópsia em somente 50% dos casos.

Alguns investigadores, por sua vez, enfatizam que, nesses casos, a biópsia renal associa-se a um alto risco de complicações e raramente leva à modificação na terapêutica. De forma semelhante, Rose<sup>17</sup> chama a atenção para a baixa probabilidade de diagnosticar uma doença potencialmente tratável nessas condições. Segundo Ponticelli *et al*<sup>49</sup> e Glasscock e Massry<sup>50</sup>, a biópsia renal é desnecessária em pacientes com rins pequenos, mesmo que seja identificada uma doença em evolução, uma vez que o tratamento efetivo somente é instituído naqueles com leve redução das dimensões renais.

Alguns consideram que, na doença renal crônica em estágio avançado, se os rins têm dimensões conservadas e existe proteinúria significativa, a biópsia renal poderá ser útil<sup>51</sup>. Frequentemente, encontram-se nesses casos formas progressivas de doença renal e, nos idosos, pode-se identificar amiloidose primária ou secundária, nefropatia de cadeias leves, ou mesmo rim do mieloma múltiplo<sup>52</sup>, quando não existe suspeita clínica prévia.



A decisão para biopsiar pacientes com insuficiência renal crônica leve a moderada (RFG 80-30mL/min) e anormalidades urinárias assintomáticas (hematúria microscópica, baixo grau de proteinúria) parece ser altamente dependente do tamanho renal. A coexistência de achados clínicos e laboratoriais de *diabetes mellitus* não reduz significativamente a porcentagem de nefrologistas que favorecem a biópsia renal. Mesmo que tratamento não seja viável para nenhuma forma de nefropatia diabética, uma possível explicação é que muitos acreditam que achados de nefropatia não diabética em pacientes diabéticos não são incomuns. Entre muitos outros autores, Gambara *et al*<sup>53</sup> comprovaram que pacientes com diabetes tipo 2 e nefropatia clínica tinham doença glomerular superimposta à nefropatia diabética. De forma similar, Parving *et al*, em um estudo prospectivo de prevalência e causas de albuminúria persistente acima de 300mg/24h, mostraram que 8 de 35 pacientes que tiveram o rim biopsiado apresentavam várias glomerulonefrites não diabéticas<sup>54</sup>. Também a presença de crioglobulinemia ou positividade na pesquisa de ANCA ou anti-DNA, mesmo sendo testes altamente diagnósticos, não modificam a alta taxa de indicação de biópsia renal, provavelmente com a meta de estabelecer com segurança o tipo e a gravidade da lesão renal, assim como o melhor tratamento para cada caso<sup>54</sup>.

No contexto da doença renal crônica terminal, Kropp *et al* analisaram a histologia renal de pacientes submetidos a biópsia (29) e nefrectomia (17) na preparação para o transplante renal<sup>55</sup>, constatando que o diagnóstico clínico foi confirmado em 48%, um diagnóstico diferente foi feito em 43% e nenhum diagnóstico pôde ser estabelecido em 9% dos casos.

É preciso ter em mente, entretanto, que a realização de biópsia de rins com dimensões reduzidas é difícil, arriscada e muitas vezes não fornece informação diagnóstica. Por fim, independente dos percentuais de sucesso, a decisão de realizá-la ou não depende da avaliação individualizada de cada caso.

### DOENÇAS SISTÊMICAS COM ENVOLVIMENTO RENAL

Na presença de doenças sistêmicas, tais como a púrpura de Henoch-Schönlein, a presença de alterações urinárias não indica necessariamente a realização de biópsia renal. No entanto, nos casos de maior gravidade clínica, com insuficiência renal e/ou proteinúria nefrótica, a biópsia renal permite a identificação de lesões crescênticas, por exemplo, justificando a instituição precoce de terapêutica agressiva.

A necessidade de biópsia renal é variável na nefrite lúpica. Na opinião de alguns investigadores, o resultado da biópsia renal não acrescenta muito ao plano terapêutico já estabelecido a partir dos dados da análise da urina e estudos de função renal. No entanto, tem um papel nas apresentações clínicas intermediárias, tal como síndrome nefrótica com pouca hematúria, em que o diagnóstico

pode ser de glomerulonefrite proliferativa mesangial, focal ou glomerulopatia membranosa, que requerem diferentes abordagens terapêuticas<sup>56</sup>. Outros autores consideram que se pode dispensar a realização de biópsia renal na apresentação inicial, reservando-a para os indivíduos que apresentam fatores de mau prognóstico, como, raça negra, hipertensão arterial e insuficiência renal, ou em que existam dúvidas quanto ao diagnóstico de nefrite lúpica ou à duração da doença<sup>57</sup>.

Outro aspecto de interesse, em caso de nefrite lúpica, é que a utilização exclusiva da classificação da OMS não fornece a informação prognóstica necessária para tomar algumas decisões relativas ao tratamento, sendo necessário documentar também a atividade e a cronicidade das lesões histológicas, por meio de índices específicos para tal<sup>56,57</sup>.

No caso do diabetes, embora exista uma tendência a não se biopsiar os indivíduos com manifestações de acometimento renal, existe a possibilidade da detecção de nefropatia não diabética. Gambara *et al*<sup>53</sup> mostraram que 17 de 52 pacientes com diabetes tipo 2 e nefropatia "manifesta" tinham uma doença glomerular além da nefropatia diabética. De modo geral, reserva-se a biópsia renal em caso de diabetes para os pacientes com evolução atípica.

Na vasculite de pequenos vasos, a biópsia renal geralmente é necessária. Apesar de a presença do ANCA em doentes com insuficiência renal rapidamente progressiva ter valor preditivo positivo de 95%<sup>58</sup>, este dado não permite o início de terapêutica na ausência de confirmação histológica.

### TRANSPLANTE RENAL

Nos tempos dos primeiros transplantes renais, havia certa relutância em realizar biópsia no enxerto, enquanto rim único, situação que era considerada uma contraindicação formal para biópsia<sup>59</sup>. Entretanto, mais recentemente, ficou evidente que a biópsia de rim transplantado tem valor inestimável no diagnóstico diferencial da disfunção precoce do enxerto, após se ter excluído obstrução ou hipoperfusão. Nesses casos de deterioração rápida da função renal, a maioria dos nefrologistas (68,1%) faz a biópsia renal antes do início da terapia antirrejeição, mas alguns grupos optaram por fazer biópsia somente após a falência da terapia antirrejeição<sup>2</sup>.

Os resultados histológicos mais frequentes neste contexto são: rejeição aguda, toxicidade pela ciclosporina e, com menor frequência, outras doenças renais, como recorrência da doença original.

Apesar do desenvolvimento da técnica de biópsia aspirativa com agulha fina<sup>60</sup>, que se reveste de menor taxa de complicações, sua eficácia no diagnóstico diferencial fica aquém do que é alcançado com a biópsia convencional, motivo pelo qual ela é preferida. Vale salientar que esta fornece melhores informações sobre o estado dos vasos ou o grau de fibrose intersticial do enxerto.

A lenta deterioração da função do enxerto também representa clara indicação para a realização da biópsia

para 89,2% dos nefrologistas. Essa alta taxa é provavelmente devida à elevada incidência de casos de nefrotoxicidade crônica pela ciclosporina.

A maioria das biópsias renais realizada tardiamente tem o objetivo de esclarecer as causas de insuficiência renal de lenta instalação e/ou a ocorrência de proteinúria. As principais possibilidades de diagnóstico, uma vez excluídas a estenose da artéria renal e a obstrução ureteral são: rejeição crônica, recorrência da doença primária ou aparecimento de glomerulonefrite de novo<sup>61</sup>.

Alguns centros preconizam a realização de biópsia em enxertos com função estável no momento do transplante e depois a intervalos de tempos regulares, que correspondem às chamadas biópsias protocolares<sup>62,63</sup>. Pretende-se, assim, que se detectem precocemente rejeição subclínica e nefropatia crônica do enxerto. Tal indicação não é universalmente aceita, uma vez que não está provado o seu benefício diante do risco que a realização de biópsia acarreta para o indivíduo transplantado<sup>64</sup>.

### CONTRAINDICAÇÕES

A principal contraindicação para a realização da biópsia renal percutânea é a diátese hemorrágica. Se a doença que originou o distúrbio hemorrágico não puder ser corrigida e a biópsia for indispensável, uma abordagem cirúrgica a céu aberto deveria ser considerada, para se ter visão direta do sítio e condições de controlar localmente um eventual sangramento<sup>64,65</sup>. A segunda maior contraindicação é a inabilidade do paciente em compreender as instruções; uma sedação leve, em geral, melhora a colaboração tratando-se de crianças<sup>66,67</sup>. Hipertensão arterial não controlada ou hipotensão, abscessos renais, pielonefrite, hidronefrose, anemia grave, uremia, tumores renais grandes e cistos renais são contraindicações relativas<sup>68,69</sup>. Entretanto, se a pressão arterial é restaurada ao normal, se a infecção urinária ou obstrução forem previamente erradicadas e se a uremia ou anemia grave forem corrigidas, a biópsia pode ser feita com segurança<sup>68,69</sup>.

Alguns nefrologistas têm argumentado que os pacientes com rim único funcionante não deveriam ser submetidos à biópsia renal percutânea e, se a biópsia fosse necessária, deveria ser realizada a céu aberto, sob visualização direta<sup>69,70</sup>. A biópsia renal em rim nativo solitário é motivo de controvérsias; por outro lado, seu valor no rim transplantado é incontestável.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A biópsia renal deverá ser integrada ao maior conjunto possível de dados clínico-laboratoriais e sua interpretação ser ponderada sempre à luz de conhecimentos atualizados e renovados sobre as opções terapêuticas e o prognóstico, para que dela se tire o melhor proveito.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cameron JS. History of the nephrotic syndrome. In Cameron JS, Glasscock RJ (eds). *The Nephrotic Syndrome*: Dekker: New York, 1988, pp 1-53.

2. Cameron JS, Hicks J. The introduction of renal biopsy into nephrology from 1901 to 1061: a paradigm of the forming of nephrology by technology. *Am J Nephrol* 1997; 17: 347-358.

3. Klebs TAE (eds). *Handbuch der Pathologischen Anatomie*. Hirschwald: Berlin, 1870, pp 644-648.

4. Langhans T. Über die Veränderung der glomeruli bei nephritis nebst einigen bemerkungen über die entstehung der fibrinzylinder. *Virch Arch Pathol* 1879; 76: 85-118.

5. Volhard F, Fahr T (eds). *Die Brightsche Nierenkrankheit*. Springer: Berlin, 1914.

6. Bell ET. *Renal Diseases*. Lea and Febiger: New York, 1948.

7. Allen AC (ed). *The Kidney in Medical and Surgical Diseases*. Grune and Stratton: New York, 1951.

8. Ball RP. Needle (aspiration) biopsy. *J Tenn Med Assoc* 1934; 27: 203-206.

9. Cazal P (ed). *La Ponction Biopsie du Foie: Technique, Interpretation, Application à l'Hépatologie. Généralités sur les Ponctions-Biopsies D'autres Organes*. Vigot: Paris, 1949.

10. Castleman B, Smithwick RH. The relation of vascular disease to the hypertensive state. *JAMA* 1934; 121: 1256-1261.

11. Alwall N. Aspiration biopsy of the kidney, including report of a case of amyloidosis diagnosed in 1944 and investigated at autopsy. *Acta Med Scand* 1952; 143: 430-435.

12. Iversen P, Roholm K. On aspiration biopsy of the liver, with remarks on its diagnostic significance. *Acta Med Scand* 1939; 102: 1-16.

13. Hergesell O, Felten H, Andrassy K et al. Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy - retrospective analysis of 100 cases. *Nephrol Dialysis Transpl* 1998; 13: 975-977.

14. Marwah DS, Kordet SM. Timing of complications in percutaneous renal biopsy: what is the optimal period of observation? *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 47-52.

15. Madaio MP. Renal biopsy. *Kidney Int* 1990; 38: 529-543.

16. Tisher CG. Clinical indications for kidney biopsy. In Tisher CG, Brenner BM (eds). *Renal Pathology: with clinical and functional correlations*, 2<sup>nd</sup> ed. Lippincott: Philadelphia, 1994, pp 75-84.

17. Rose BD. Indications for and complications of renal biopsy. In Rose BD (ed). *UpToDate*. UpToDate: Wellesley, Inc, 1998.

18. Fuiano G, Mazza G, Comi N et al. Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 448-457.

19. Hricik DE, Kassirer JP. The nephrotic syndrome. *Disease-a-Month* 1982; 28: 1-56.

20. Cameron JS. History of nephrotic syndrome. In Cameron JS, Glasscock RJ (eds). *The Nephrotic Syndrome*. Marcel Dekker: New York, 1998, pp 1-56.

21. Levey AS, Lau J, Pauker SG et al. Idiopathic nephrotic syndrome: puncturing the biopsy myth. *Ann Intern Med* 1987; 107: 697-713.

22. Requião-Moura LR, Veras SFT, Franco MF et al. Should adolescents with glomerulopathies be treated as children or adults? *Nephron Clin Pract* 2008; 109: 161-167.

23. Yamagata K, Yamagata Y, Kobayashi M et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. *Clin Nephrol* 1996; 45: 281-288.

24. Richards NT, Darby S, Howe AJ et al. Knowledge of renal histology alters management in over 40% of cases. *Nephrol Dialysis Transplant* 1994; 9: 1255-1259.

25. Polito MG. *Perfil Anátomo-Clinico das Doenças Renais no Brasil: uma Revisão de 9.617 Biópsias Renais*. Tese de Mestrado. São Paulo/UNIFESP, 2008.

26. Polito MG, Moura LAR, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 490-496.

27. Adu D. The nephrotic syndrome: does renal biopsy affect management? *Nephrol Dialysis Transplant* 1996; 11: 12-14.

28. Cameron JS. The patient with haematuria or proteinuria. In Davison AM, Cameron JS, Grünfeld J-P et al (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 2<sup>nd</sup> ed. Oxford University Press: London, 1998, pp 442-459.



29. Briggs WA, Johnson JP, Tiechman S *et al.* Antiglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis and Goodpasture's syndrome. *Medicine* 1979; 58: 348-361.
30. Bowman C, Lockwood CM. Clinical application of a radioimmunoassay for autoantibodies to glomerular basement membrane. *J Clin Lab Immunol* 1985; 17: 197-202.
31. Van Der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S *et al.* Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tools for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1: 425-429.
32. Falk RJ, Jennette C. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 31: 1651-1656.
33. Hall CL, Bradley R, Kerr A *et al.* Clinic value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol* 2004; 62: 267-272.
34. Robinson RR. Isolated proteinuria in asymptomatic patients. *Kidney Int* 1980; 18: 395-406.
35. Sinniah R, Law CH, Pwee HS. Glomerular lesions in patients with asymptomatic persistent and orthostatic proteinuria discovered on routine medical examination. *Clin Nephrol* 1997; 7: 1-14.
36. Topham PS, Harper SJ, Furness PN *et al.* Glomerular disease as a cause of isolated microscopic haematuria. *QJ Med* 1994; 87: 329-334.
37. Gluge G. Anatomisch-mikroskopische untersuchung zur allgemeinen anatomic und pathologie. *Jena* 1842, II: 126-131.
38. Copley JB. Idiopathic hematuria: a prospective evaluation. *Arch Intern Med* 1987; 147: 434-437.
39. Michael J, Jones NF, Davies DR *et al.* Recurrent hematuria: role of renal biopsy and investigative radiology. *Br Med J* 1976; 1: 686-688.
40. Benbassat J, Gergawi M, Offringa M *et al.* Symptomless microhaematuria in schoolchildren: causes for variable management strategies. *QJ Med* 1996; 845-854.
41. Szeto CC, Lai F, To KF *et al.* The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med* 2001; 110: 434-437.
42. Kashgarian M. Lupus nephritis: lessons from the path lab. *Kidney Int* 1996; 45: 928-938.
43. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1448-1460.
44. Miller TR, Anderson RJ. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med* 1978; 89: 47-50.
45. Ganeval D, Daniel F, Lhoste Bouchard B. Problemes diagnostiques et therapeutiques au course l'insuffisance renal aigue. *Act Nephrol Hopital Necker* 1976; 304-327.
46. Pusey CD, Rees AJ. Acute renal failure due to glomerulonephritis and vasculites. In Cameron JS, Davidson AM (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press: Oxford, 1992, pp 1060-1076.
47. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 418-426.
48. Kobrin S, Madaio MP. Renal biopsy. In Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds). *The Principles and Practice of Nephrology*. Mosby: St. Louis, 1996, pp 65-71.
49. Ponticelli C, Mihatsch MJ, Imbasciati E. Renal biopsy. performance and interpretation. In Cameron JS, Davison AM (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press: Oxford, 1992, pp 141-175.
50. Glasscock RJ, Massry SG. Renal biopsy. In Massry SG, Glasscock RJ (eds). *Textbook of Nephrology* 3<sup>rd</sup> ed. Williams & Wilkins: Baltimore, 1995, pp 1739-1743.
51. Farrington K, Levison DA, Greenwood RN *et al.* Renal biopsy in patients with unexplained renal impairment and normal kidney size. *QJ Med* 1989; 70: 221-233.
52. Sessa A, Meroni M, Bartini G. Glomerulonephritis in the elderly aged over 65. Clinicopathological analysis of 92 patients. *Contr Nephrol* 1993; 105: 85-92.
53. Gambará V, Mecca G, Remuzzi G *et al.* Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1458-1466.
54. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E *et al.* Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 156-160.
55. Kropp KA, Shapiro RS, Jhunjhunwala JS. Role of renal biopsy in end-stage renal failure. *Urology* 1978; 12: 631-634.
56. MC Laughlin JR. Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus II. Survival analysis according to biopsy results. *Arthritis Rheumatol* 1991; 34: 1268.
57. Kotzin B, West S. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. In Schrier RW (ed). *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*, 7<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2001.
58. Hagen EC. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay standardization. *Kidney Int* 1998; 53: 743-753.
59. Mota PC. Indicações actuais para biópsia renal. *Acta Med Port* 2005; 18: 147-151.
60. Pasternack A, Virolainen M, Hayry P. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of human allograft rejection. *J Urol* 1973; 109: 167-172.
61. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC *et al.* Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from renal allograft disease registry. *Transplant Proc* 1999; 31: 223-224.
62. Rush D. Protocol biopsies should be part of the routine management of kidney transplant recipients. *Pro. Am J Kidney Dis* 2002; 40: 671-673.
63. Seron D, Moreso F. Early protocol renal allograft biopsies and graft outcome. *Kidney Int* 1997; 51:310-316.
64. Salomon DR. Protocol biopsies should be part of the routine management of kidney transplant recipients. *Con. Am J Kidney Dis* 2002; 40: 674-677.
65. Chodak GW, Gill WB, Wald V *et al.* Diagnosis of renal parenchymal disease by a modified open kidney biopsy technique. *Kidney Int* 1983; 24: 804-806.
66. White RHR. Observations on percutaneous renal biopsy in children. *Arch Dis Child* 1963; 38: 260-266.
67. Carvajal HF, Travis LB, Srivastava RN *et al.* Percutaneous renal biopsy in children-an analysis of complications in 890 consecutive biopsies. *Tex Rep Biol Med* 1971; 29: 253-264.
68. Heath and Public Policy Committee, American College of Physicians. Clinical competence in percutaneous renal biopsy. *Ann Intern Med* 1988; 108: 301-303.
69. Bach D, Hanraths M, Grabensee B. Ultrasonic-guided percutaneous renal biopsy in patients with renal insufficiency. *Ultrason Med* 1958; 8: 149-151.
70. Gault MH, Muehrcke RC. Renal biopsy: current views and controversies. *Nephron* 1983; 34: 1-34.



## PUNÇÃO VASCULAR GUIADA POR ULTRASSONOGRRAFIA

Pedro Tulio Rocha  
Leonardo Azevedo M. Rodrigues



### INTRODUÇÃO

A necessidade de um acesso vascular funcionante é imprescindível para a realização de hemodiálise e, a despeito de iniciativas para priorização da fístula arteriovenosa como acesso preferencial<sup>1</sup>, o cateter venoso central segue como alternativa em situações de urgência ou como ponte para confecção de um acesso definitivo, estando presente em 13,6% dos pacientes prevalentes em hemodiálise crônica no Brasil<sup>2</sup>. Além de potenciais complicações relacionadas ao seu uso prolongado (infecção, trombose e estenose), destacam-se também complicações mecânicas relacionadas ao implante, como sangramento, pneumotórax, hemotórax e insucesso, com incidência reportada de até 15% dos casos<sup>3</sup>.

Considerando que variações anatômicas não reconhecidas sejam responsáveis por parte destas complicações, a utilização de um método não invasivo para detecção destas, como a ultrassonografia, reduziria sua incidência. Embora já descrita desde a década de 1980<sup>4</sup> e recomendada pelo K/DOQI desde 2006<sup>5</sup>, a ampla utilização da ultrassonografia para punção vascular ainda não é uma realidade em nosso meio.

Neste capítulo, revisaremos os aspectos relacionados aos princípios básicos da ultrassonografia, reconhecimento da anatomia, o procedimento de punção vascular e seus resultados.

### PRINCÍPIOS DO ULTRASSOM

A formação de uma imagem com qualidade é fundamental para a realização de uma punção vascular, e para isso o conhecimento dos princípios básicos da física e da formação de imagens contribui para o sucesso no procedimento.

Todas as áreas de estudo ultrassonográfico estão baseadas na detecção e demonstração da energia acústica refletida de interfaces no interior do corpo com a formação de imagens em escalas de cinza.

### ACÚSTICA BÁSICA

Na natureza, as frequências acústicas cobrem uma faixa de menos de 1Hz até mais de 100.000Hz (100kHz). A audição humana abrange a parte inferior desta faixa, estendendo-se de 20 a 20.000Hz. A ultrassonografia difere dos sons audíveis somente em sua frequência mais alta, daí o nome "ultrassom" (frequência > 20kHz), normalmente operando entre 2 e 20 megahertz (MHz).

A ultrassonografia usa pulsos sonoros curtos que são transmitidos para dentro de corpo a uma velocidade de propagação constante. As diferentes imagens formadas pela sua reflexão dependem das características do tecido, já que, quanto mais compactamente dispostas estiverem as moléculas, mais rápida será a velocidade do som refletido. Sendo assim, esta será mais baixa em gases, mais rápida em líquidos e ainda mais rápida em tecidos moles e ossos.

### FORMAÇÃO DA IMAGEM

Todos os dispositivos de ultrassom se baseiam no dispositivo de geração de ondas de ultrassom e na captação dos ecos refletidos. Cristais de cerâmica que se deformam e vibram ao serem eletronicamente estimulados geram os pulsos sonoros usados na ultrassonografia. Tal fenômeno é conhecido como efeito piezoelétrico. Os ecos que retornam ao transdutor distorcem os elementos de cristal e geram um pulso elétrico que é processado como imagem. Ecos de amplitude elevada produzem maior deformação do cristal e geram uma voltagem eletrônica maior. Eles são então mostrados na imagem como pixels, com mais brilho que os ecos de baixa amplitude. Outra va-

riável que influencia na formação de imagem é a frequência da onda emitida pelos diferentes transdutores, como veremos adiante.

O Doppler colorido é um recurso avançado que se baseia na detecção da mudança de frequência de sons que se refletem em um objeto móvel (como hemácias em um vaso). Os objetos que se movem em direção ao transdutor refletem o som a uma frequência mais alta que aquela do pulso incidente e os objetos que se movem em direção oposta a ele refletem o som a uma frequência mais baixa, gerando uma cor a eles atribuída (vermelho e azul) com base na direção do fluxo sanguíneo (em direção ao transdutor ou se afastando dele).

## INSTRUMENTAÇÃO BÁSICA

### Transdutores

Transdutor é qualquer aparelho que converte uma forma de energia em outra. No caso do ultrassom, o transdutor converte energia elétrica em energia mecânica e vice-versa. Existem diversos tipos de transdutores usados atualmente em ultrassonografia, que diferem entre si pela característica da frequência de onda que emitem. Transdutores de maior frequência possuem menor poder de penetração do feixe, porém formam uma imagem com alta resolução superficial, enquanto transdutores de menor frequência são capazes de melhor análise de estruturas profundas.

Os transdutores em arranjo curvo (convexo e intraluminais – Fig. 20.1), habitualmente com ondas de 2,5-6MHz de frequência, são utilizados para exames abdominais gerais e obstétricos, sendo os intraluminais para exames endovaginais e endorretais. Como veremos adiante, seu uso em punção vascular é reservado para vasos profundos ou indivíduos obesos.

Os transdutores lineares (Fig. 20.1), também chamados de transdutores vasculares, habitualmente emitem ondas de 6-14MHz de frequência dispostas em arranjo linear, formando uma imagem retangular e de excelente resolução. Por estes motivos são tidos como os transdutores de referência para punção vascular guiada por ultrassom.

### Otimização da imagem

Na ultrassonografia diagnóstica existem diversos parâmetros de imagem possíveis de serem ajustados. Para

orientar uma punção venosa, os parâmetros mais importantes são a profundidade e o ganho. Ajustando a profundidade, as estruturas vasculares são mais bem visualizadas no procedimento, além de ajudar a medir a distância entre a pele e a estrutura desejada.

O ganho varia a ampliação dos sinais de retorno, alterando o brilho da imagem. O ajuste do ganho é importante principalmente em pacientes com maior tecido celular subcutâneo, pois, devido à atenuação sonora, o reflexo torna-se mais fraco, formando uma imagem com menos brilho e de difícil identificação.

### Orientação da imagem

Em ultrassonografia diagnóstica, dois planos de visualização de imagem são comumente usados: o longitudinal e o transversal. O corte longitudinal refere-se ao posicionamento do transdutor paralelo ao maior eixo do corpo, enquanto no corte transversal o transdutor encontra-se perpendicular ao maior eixo do corpo (Fig. 20.2).

Outro importante aspecto é o referencial de lateralidade, comumente representado por um símbolo localizado no canto superior direito da tela do aparelho, que deve coincidir com o lado direito do paciente.

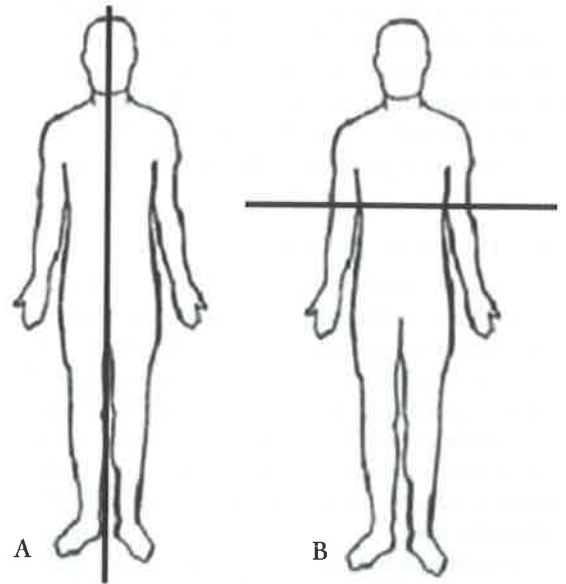


Figura 20.2 – Planos utilizados em ultrassonografia. A) Longitudinal. B) Transversal.



Figura 20.1 – Exemplos de transdutores. A) Convexo. B) Intraluminal. C) Linear.

## ANATOMIA

Aspectos anatômicos importantes devem ser considerados para a realização da punção vascular guiada por ultrassonografia, tanto específicos para cada sítio como gerais.

A identificação correta das diferentes estruturas visualizadas é essencial para o procedimento, e a maior dificuldade inicial é a diferenciação entre veia e artéria. Em uma visão estática, veias habitualmente têm conformação ovaloide, parede fina e apresentam fascicidade respiratória, enquanto artérias têm uma conformação circular, parede espessa e conformação fixa (Fig. 20.3). Talvez o parâmetro mais importante para a diferenciação entre veia e artéria seja a compressibilidade da veia quando realizada pressão com o transdutor, enquanto a artéria mantém sua configuração. A pulsação vascular não é um critério adequado para diferenciação, já que em indivíduos com arteriopatia grave ou instabilidade hemodinâmica a percepção da pulsação pode ser difícil, além de, particularmente, a veia jugular sofrer pulsações venosas relacionadas às contrações do coração direito, mais evidentes em pacientes com estado de hipervolemia. A utilização do Doppler colorido quando disponível auxilia a diferenciação em casos duvidosos.

A punção da veia subclávia não será abordada neste capítulo, seja pela dificuldade técnica em sua realização pela janela acústica inadequada devido às estruturas adjacentes que interferem na sua visualização (clavícula, pulmão), seja pela recomendação de não utilização deste sítio como acesso para hemodiálise devido à alta incidência de estenose<sup>5,6</sup>.

### VEIA JUGULAR INTERNA

A veia jugular interna normal é facilmente visualizada. A veia deve ser examinada com o pescoço estendido e a cabeça voltada contralateralmente. As imagens devem ser realizadas com uma leve pressão sobre o pescoço para não provocar o colapso da veia. As veias jugulares internas são grandes vasos localizados lateral e superficialmente às artérias carótidas internas, lateralmente à glândula tireoide e profundamente ao músculo esternocleidomastoideio (Fig. 20.3).

A realização da ultrassonografia previamente ao procedimento pode detectar alterações anatômicas em até 58% dos casos<sup>7</sup>, como localização anômala, assimetria e trombose venosa.

A localização da veia jugular anterolateral à artéria carótida descrita classicamente está presente em apenas 70% dos casos à direita e 66% à esquerda, estando em aproximadamente 4% dos casos posterior à carótida, o que impossibilita sua punção sem a utilização da ultrassonografia<sup>7</sup>.

Em estudo prospectivo com 80 pacientes, autores reportaram que a assimetria entre as veias jugulares, definida como área seccional em corte transversal duas vezes maior que a veia contralateral é bastante comum, ocorrendo em 62,8% dos casos<sup>8</sup>. Neste mesmo estudo, uma área seccional inferior a 0,4cm<sup>2</sup> foi observada em 23% dos casos.

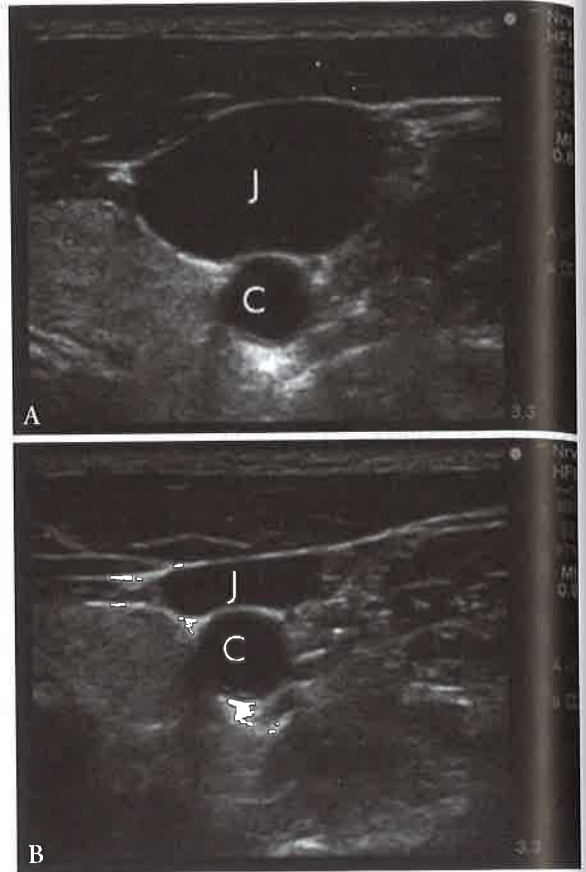


Figura 20.3 – Imagem habitual diferenciando veia e artéria em corte transversal, exame antes (A) e após compressão manual com transdutor (B). J = jugular; C = carótida. Imagem disponível em <http://oba.mikhaels.org/currentconcepts/ultrasound>.

Os sinais de trombose incluem aumento do volume da veia, a qual pode conter trombo intraluminal ecogênico visível (Fig. 20.4). Em fase inicial, o trombo agudo pode ser anecoico e indistinguível do sangue fluído; porém a perda de compressibilidade e fascicidade respiratória característica e a ausência de fluxo ao Doppler colorido na região de um trombo são capazes de fornecer o diagnóstico de trombose.

### VEIA FEMORAL COMUM

A veia femoral comum inicia-se no nível do ligamento inguinal como a continuação da veia ilíaca. Situa-se imediatamente medial e profundamente à artéria femoral comum e ao nervo femoral adjacente (Fig. 20.5). Mais uma vez, a distinção entre a veia e a artéria se dá além da posição anatômica, pela compressibilidade da veia. O exame é tipicamente feito com transdutor linear, porém em casos de pacientes obesos ou em anasarca a utilização de transdutor convexo pode ser necessária.

Em cortes mais caudais comumente são observados ramos da veia e artéria, como a veia safena e a artéria femoral superficial, devendo o operador achar o corte onde só são visualizados os vasos tronculares para facilitar o procedimento.





Figura 20.4 – Trombose venosa em jugular direita em corte transversal. Imagem cedida pelo Dr. Leonardo Azevedo M. Rodrigues.



Figura 20.5 – Imagem habitual dos vasos femorais em corte transversal. FN = nervo femoral; FA = artéria femoral comum; FV = veia femoral. Imagem disponível em <http://escholarship.org/uc/item/0zj517t0#page-2>.

### PROCEDIMENTO DE PUNÇÃO VASCULAR GUIADA POR ULTRASSONOGRAFIA

Embora os riscos de uma punção vascular guiada por ultrassonografia sejam menores, as mesmas contraindicações e precauções da punção habitual devem ser respeitadas, como o distúrbio de crase não corrigido e agitação psicomotora extrema.

Previamente ao procedimento, um exame inicial pode detectar, como dito anteriormente, alterações anatómicas relevantes que possam dificultar o procedimento e ajudar na seleção do sítio.

Qualquer aparelho de ultrassonografia com um transdutor compatível ao procedimento pode ser utilizado, já existindo aparelhos portáteis comercialmente

disponíveis que podem ser utilizados à beira do leito, não sendo necessário o deslocamento do paciente até uma sala específica. A técnica usada deve ser a dinâmica, ou seja, utilização do transdutor durante todo procedimento visualizando a agulha, já que quando comparada à técnica estática (apenas a localização da veia previamente ao procedimento) levou à maior taxa de sucesso final<sup>9</sup>.

Toda atenção à técnica asséptica deve ser mantida, devendo o transdutor ser envolto em um dispositivo estéril, seja ele uma luva ou uma capa de plástico específica, que deve estar sem ar ou falhas em sua área de contato com o cristal do transdutor para não produzir artefatos que interfiram no procedimento. A utilização de gel estéril também é importante para a melhoria da qualidade da imagem.

Para o operador inexperiente, o corte no plano transversal deve, preferencialmente, ser usado, já que, além de permitir a visualização simultânea da veia e artéria, reduz o tempo total do procedimento e número de tentativas<sup>10</sup>. A utilização do corte longitudinal é tecnicamente mais difícil, porém permite a visualização da passagem do fio-guia. O procedimento pode ser feito por um operador apenas com segurança, não levando à maior incidência de complicações ou tempo total do procedimento<sup>11</sup>.

Após anestesia local, o operador deve verificar a distância do centro da veia até a pele e, formando um triângulo isóceles, entrar com a agulha de punção em um ângulo de 45° com a pele, na mesma distância acima do transdutor do que a medida do centro da veia até a pele, fazendo com que o ponto de contato da agulha com o vaso seja diretamente abaixo da área da imagem do transdutor (Fig. 20.6).

A agulha é pouco ecogênica, portanto sua visualização não deve ser esperada durante o procedimento. Em vez disso, o operador deverá observar a deflexão do tecido decorrente da movimentação da agulha com movi-

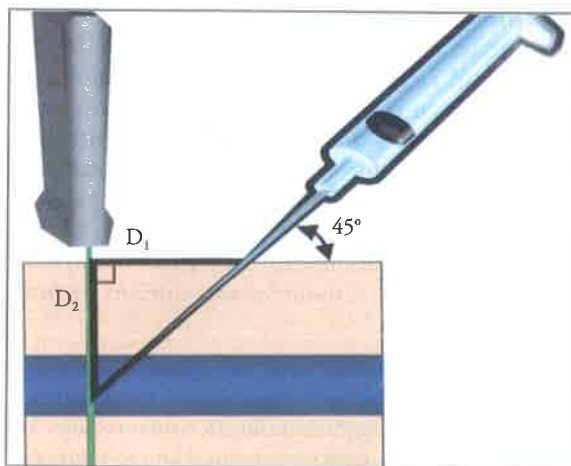


Figura 20.6 – Imagem esquemática da punção vascular guiada por ultrassonografia em corte transversal.  $D_1$  = distância do transdutor ao ponto de entrada da agulha;  $D_2$  = distância da pele ao centro da veia. Estas distâncias devem ser iguais ( $D_1 = D_2$ ).

mentos minuciosos de ida e volta. Após a punção do vaso, o operador solta o transdutor e finaliza o procedimento com ambas as mãos.

Para melhor compreensão do procedimento, o leitor é referido aos seguintes *links* de vídeos disponíveis na internet:

<http://www.youtube.com/watch?v=5otHTn7br70>

<http://www.youtube.com/watch?v=Ahz1SPKtiBU>

## RESULTADOS E CONCLUSÕES

O sítio mais estudado na literatura é o da veia jugular, onde a punção vascular guiada por ultrassonografia comprovadamente é mais segura, com redução na incidência de complicações hemorrágicas em até 23%<sup>12</sup>, mais rápida com redução no tempo total de procedimento de até 4,4 minutos<sup>12</sup> e como recentemente descrito também mais custo efetivo<sup>13</sup> e reduzindo a incidência de complicações infecciosas<sup>14</sup>. A literatura não é tão conclusiva quanto a sua utilização no sítio femoral, porém existem relatos de redução na incidência de complicações hemorrágicas de 20% e insucesso em 25%<sup>15</sup>, benefício mais pronunciado em pacientes obesos.

Especificamente analisando o subgrupo de pacientes submetidos à punção vascular para implante de cateter duplo-lúmen para hemodiálise, o maior estudo avaliou 190 pacientes (104 submetidos à punção guiada por ultrassonografia *versus* 86 com punção por comemorativos anatômicos), reportando maior taxa final de sucesso e redução de complicações mecânicas em 26%<sup>16</sup>.

Concluindo, com a maior disponibilidade da tecnologia da ultrassonografia, e em busca de maior segurança para o paciente, sua utilização rotineira para punção vascular deve ser um objetivo de qualidade para todo nefrologista.

### Agradecimento

Ao Dr. Feliciano Azevedo pelos seus ensinamentos e pioneirismo na utilização desta técnica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The fistula first breakthrough initiative. <http://www.fistulafirst.org> (Acessado Dezembro 2011).
2. Senso RC, Lopes AA, Thomé FS *et al.* Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. *J Bras Nefrol* 2011; 33: 442-447.
3. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003; 348: 1123-1133.
4. Legler D, Nugent M. Doppler localization of the internal jugular vein facilitates central venous cannulation. *Anesthesiology* 1984; 60: 481-482.
5. K/DOQI clinical practice guidelines and recommendations 2006 update. *Am J Kid Dis* 2006; 48(Suppl 1): S1.
6. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP *et al.* Guidelines for the prevention of intravascular catheter related infections: center for disease control and prevention. *MMWR Recommend Rep* 2002; 51(R-10): 1-29.
7. Maecken T, Grau T. Ultrasound image in vascular access. *Crit Care Med* 2007; 35(Suppl 5): S178-S185.
8. Jardin F, Lichtenstein D, Saifi R *et al.* The internal jugular veins are asymmetric. Usefulness of ultrasound before catheterization. *Intens Care Med* 2001; 27: 301-305.
9. Milling T, Rose J, Briggs WM *et al.* Randomized, controlled clinical trial of point-of-care ultrasonography of central venous cannulation. *Crit Care Med* 2005; 33: 1764-1769.
10. Blaivas M, Brannam L, Fernandez E. Short axis versus long axis approach for teaching ultrasound-guided vascular access on a new inanimate model. *Acad Emerg Med* 2003; 10: 1307-1311.
11. Milling T, Holden C, Melniker L *et al.* Randomized controlled trial of single-operator versus two-operator ultrasound guidance for internal jugular vein cannulation. *Acad Emerg Med* 2006; 13(3): 245-247.
12. Hind D, Calvert N, McWilliams R *et al.* Ultrasound guiding devices for central venous cannulation: a meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 361-372.
13. Calvert N, Hind D, McWilliams R *et al.* Ultrasound for central venous cannulation: economic evaluation of cost effectiveness. *Anesthesia* 2004; 59: 1116-1120.
14. Karakitsos D, Labropoulos N, DeGroot E *et al.* Real-time ultrasound guided catheterization of the internal jugular vein: a prospective comparison with the landmark technique in critical care patients. *Crit Care Med* 2006; 10: 162-169.
15. Hilty WM, Hudson PA, Levitt MA *et al.* Real-time ultrasonic guided femoral vein catheterization during cardiopulmonary resuscitation. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 331-336.
16. Ling BS, Huang TP, Tang GJ *et al.* Ultrasound-guided cannulation of the internal jugular vein for dialysis vascular access in uremic patients. *Nephron* 1998; 78: 423-429.

## USO DA ULTRASSONOGRRAFIA PELO NEFROLOGISTA

José Muniz Pazeli Júnior  
Anderson Tavares Rodrigues  
Andréa Silva Matos



### INTRODUÇÃO

A ultrassonografia clínica vem sendo utilizada há mais de 60 anos e já demonstrou sua eficácia e segurança em todas as especialidades médicas, inclusive em obstetrícia, visto que não utiliza radiação ionizante, ao contrário da radiografia e da tomografia.

Até alguns anos atrás, os equipamentos de ultrassonografia eram caros, pesados e não podiam ser transportados para a beira do leito do paciente. Somente profissionais especializados em imagiologia operavam os equipamentos e os protocolos clínicos de urgência e atendimento primário estavam baseados principalmente no exame clínico, na radiologia e na tomografia. Nos últimos 10 anos, os equipamentos têm-se miniaturizado e vêm tornando-se mais simples de operar e com menor custo. Têm surgido currículos para médicos não imagiologistas e novos modelos de gestão, o que tem permitido a disseminação deste método de imagem além do cenário intra-hospitalar e especializado<sup>1-3</sup>.

A tendência mundial é que cada especialidade médica adquira conhecimento suficiente para utilizar a ultrassonografia no seu dia a dia, como um novo estetoscópio, que não veio para substituir o clássico estetoscópio, mas sim para fornecer mais informações ao médico que cuida do paciente, em tempo real, permitindo que diagnósticos sejam feitos mais rapidamente e, em consequência, que não haja atraso no início do tratamento, reduzindo a possibilidade de desfechos adversos<sup>4</sup>.

O nefrologista pode capacitar-se, com treinamento direcionado, a curto prazo, para diagnóstico da doença renal crônica, acompanhar a lesão renal aguda, reconhecer obstruções do trato urinário e avaliar cistos renais, entre outras doenças. A ultrassonografia pode ser usada para melhorar a eficácia e aumentar a segurança em procedimentos invasivos que são realizados cotidianamente em nefrologia, como a instalação de cateteres venosos centrais e biópsia renal. Além destes usos clássicos, podemos monitorar a volemia dos pacientes dialíticos por meio da visualização da veia cava inferior e da ultrassonografia de pulmão. Da mesma forma, já se comprovou que a capacitação para o reconhecimento qualitativo da hipertrofia e disfunção cardíacas, achados extremamente frequentes em nossos pacientes, também pode ser adquirida a curto prazo. Com o uso da tecnologia Doppler, uma competência um pouco mais avançada, podemos realizar o mapeamento vascular e estudar fistulas e enxertos arteriovenosos.

### PRINCÍPIOS FÍSICOS

Os equipamentos de ultrassonografia são geradores e receptores de ondas sonoras em frequências ultrassônicas, muito acima da faixa captada pela orelha humana (Quadro 21.1). Estas ondas são geradas e captadas pelos transdutores através de cristais piezoelétricos, que têm a capacidade de converter um estímulo elétrico em onda



Quadro 21.1 – Frequências de ondas sonoras.

Ultrassom diagnóstico	> 1MHz
Ultrassom terapêutico	> 20.000Hz
Som audível	20-20.000Hz
Infrassom	< 20Hz

sonora e vice-versa. Os transdutores fornecem uma corrente elétrica aos cristais através de eletrodos, fazendo com que eles vibrem, gerando um feixe de ondas ultrassônicas. O som é uma onda mecânica que se propaga muito bem em órgãos sólidos (como o fígado, o baço e os rins), mas não consegue atravessar os ossos e viaja muito lentamente no ar. Estas ondas ultrassônicas sofrem reflexões nas interfaces dos tecidos humanos e retornam aos transdutores na forma de ecos. Ao serem captados pelos transdutores, estes ecos fazem com que os cristais vibrem e produzam uma corrente elétrica, cuja magnitude dependerá da intensidade do eco. Esta corrente elétrica será amplificada e apresentada na tela do aparelho em tons de cinza.

Existem diversos tipos de transdutores que trabalham com frequências diferentes. Os transdutores de uso geral e vascular são os mais utilizados em nefrologia (Fig. 21.1). O transdutor geral ou abdominal opera em frequências mais baixas (2 a 5MHz) e tem maior capacidade de penetração, o que nos permite alcançar os órgãos internos, como rim e fígado. O transdutor vascular, por outro lado, utiliza frequências mais altas (5-10MHz), o que lhe confere maior resolução de imagem, porém com menor penetração, sendo indicado para visualização de vasos e nervos superficiais.

Os modos de imagem mais utilizados em nefrologia são o modo B em duas dimensões (modo B 2D) e o modo M. No modo B 2D (*brightness mode*) a imagem é apresentada na tela em duas dimensões, como um conjunto de pontos cuja intensidade depende da ecogenicidade da estrutura. Quanto mais ecogênica (ossos, diafragma, paredes dos vasos) for a estrutura analisada, mais intensos serão os ecos de retorno e na tela aparecerão em tons cinza claros, tendendo ao branco. Por outro lado, se a

estrutura não gera muitos ecos de retorno (sangue, urina e outros fluidos), a tendência é que seja reproduzida na tela em tons mais escuros, tendendo ao preto. Entre estes dois extremos temos toda uma faixa de tons cinza. O modo M (*motion mode*) apresenta uma representação unidimensional de um corte de estruturas em movimento, como o coração.

A alteração da frequência percebida pelo transdutor quando a onda sonora encontra uma estrutura em movimento ou quando a fonte de som é móvel em relação a uma estrutura refletora fixa é chamada de efeito Doppler. A ultrassonografia utiliza o Doppler para estudar as características, a intensidade e a velocidade do fluxo sanguíneo através do movimento das hemácias. Em nefrologia, utilizamos o Doppler para diferenciar artérias de veias antes do cateterismo, para mapeamento vascular, diagnóstico de nefrolitíase e obstrução ureteral, avaliação de enxertos renais, estudo de próteses e fístulas arteriovenosas nativas.

No modo Doppler, utilizam-se três formas de estudo: o Doppler espectral, o Doppler colorido e o Doppler de potência. O primeiro é a tradução do efeito Doppler em curvas espectrais que se mostram acima ou abaixo de uma linha de base, de acordo com o sentido do fluxo. No segundo, os sentidos de fluxo são diferenciados em escalas coloridas padrão em tons de azul e vermelho, de acordo com a aproximação ou afastamento do fluxo em relação ao transdutor. No Doppler de potência é estudada a energia do movimento, e, como a energia tem sempre valor positivo, não existe capacidade de diferenciação de sentidos de fluxo em espectros de cores diferentes, sendo registrado apenas se há ou não fluxo, em uma única cor em tons de amarelo. Cada um dos exemplos pode ser aplicado em conjunto com os demais, ampliando a precisão da análise realizada.

## TRATO URINÁRIO NORMAL

### RINS

A imagem ultrassonográfica dos rins não se relaciona diretamente com a doença de base do paciente e muito menos com o resultado da histologia renal. Dessa forma, um rim ultrassonograficamente normal não exclui doença parenquimatosa em atividade, porém a presença de alteração do diâmetro longitudinal renal e a ecogenicidade renais se relacionam fortemente com a presença de esclerose glomerular global, atrofia tubular e alterações do ritmo de filtração glomerular<sup>5</sup>.

Os rins podem ser visualizados de forma relativamente fácil pela ultrassonografia abdominal, normalmente com a utilização de transdutores convexas de baixa frequência (transdutor geral ou abdominal de 3,5MHz), com o paciente em posição supina ou lateral (lateral esquerda para o rim direito na linha axilar média; e lateral direita para o rim esquerdo na linha axilar posterior)<sup>6</sup>.

Os rins devem ser observados em vários cortes, sendo classicamente móveis com manobras respiratórias.



Figura 21.1 – A) Transdutor convexo de baixa frequência, uso geral. B) Transdutor linear, de alta frequência, uso vascular.

O que devemos avaliar (Fig. 21.2):

- **Topografia** – localizados em situação retroperitoneal, possuem contornos regulares, repousando sobre os músculos psoas, mantendo relações anatômicas com as adrenais superiormente, o fígado à direita e o baço à esquerda<sup>6,7</sup>.
- **Tamanho** – variável com a idade, sexo, grau de hidratação e constituição física, podendo o rim esquerdo ser maior que o direito, contudo a discrepância entre rim direito e esquerdo normais não deve ser maior que 2cm<sup>6,8</sup>. Fisiologicamente, o tamanho renal diminui 0,5cm por década depois dos 50 anos<sup>8</sup>. O tamanho renal habitual no adulto é de 90 a 130mm de comprimento, 45 a 60mm de largura e 20 a 40mm de espessura.
- **Parênquima periférico** – cortical (composta de glomérulos, túbulos contorcidos proximais e distais, interstício) possui a ecogenicidade menor que o fígado e o baço normais<sup>7,8</sup>. A espessura da cortical é considerada normal quando acima de 10mm. Medular (composta de ductos coletores e alças de Henle) com ecogenicidade menor que a cortical. A diferenciação corticomedular varia com a idade, sendo mais acentuada em recém-nascidos e crianças, e diminui com o aumento do volume renal, podendo ser perdida em pacientes obesos<sup>6,8,9</sup>.
- **Complexo ecogênico central** – composto de sistema coletor (cálices menores e maiores, pelve e ureter), gordura, sistema de irrigação (artérias, veias e linfáticos), tecido conjuntivo e nervos. Todas estas estruturas têm a ecogenicidade aumentada, não sendo possível diferenciá-las em rins normais. A espessura aumenta com a idade por depósito de material fibroadiposo<sup>6,9</sup>.

## BEXIGA

A bexiga é mais bem avaliada quando moderadamente distendida (muito cheia causa desconforto ao paciente), nos planos sagital e transversal. Aparece ultrassonograficamente como uma estrutura anecoica, com morfologia variando de acordo com seu enchimento. Habitualmente, não é possível distinguir as camadas mucosa, submu-

cosa, muscular e serosa de sua parede. A espessura da parede vesical não deve ser superior a 3mm para bexiga cheia e 5mm para bexiga vazia<sup>11</sup>.

A quantificação do volume da bexiga e a do volume residual têm grande importância em pacientes com retenção urinária e devem, sempre que possível, ser realizadas<sup>6,7</sup>.

A ultrassonografia é o método de escolha para avaliação inicial das retenções urinárias, por detectar com muita facilidade a distensão da bexiga<sup>6,11</sup>. Em casos específicos a ultrassonografia ainda pode ser utilizada para confirmar o posicionamento correto de um cateter urinário de demora, ou mesmo guiar a realização de uma cistostomia.

## PRINCIPAIS DOENÇAS

### LESÃO RENAL AGUDA

Apesar de os exames de imagem oferecerem poucas informações no curso da lesão renal aguda (LRA), eles devem ser utilizados de rotina principalmente para descartar as causas obstrutivas ou inexplicadas<sup>6,7</sup>. Os rins, habitualmente, apresentam-se normais à ultrassonografia durante a LRA, sendo que em alguns casos podem estar com seu tamanho aumentado, ou mesmo com alterações da ecogenicidade da cortical, seja com aumento ou diminuição da ecogenicidade normal<sup>6</sup>.

A ultrassonografia possui uma alta sensibilidade para a detecção de hidronefrose (acima de 95%), assim no curso de LRA, o achado de dilatação do sistema pielocalicinal sugere fortemente uma causa obstrutiva<sup>6,7</sup>.

A ultrassonografia ganha importância maior durante a LRA que ocorre em rins transplantados, por possibilitar o diagnóstico de trombose de veia e artéria renais, presença de coleções perirrenais, especialmente no pós-operatório, e diagnóstico de causas obstrutivas. Infelizmente, não é possível fazer a distinção de causas intrínsecas de disfunção renal, como necrose tubular aguda, rejeição aguda ou toxicidade por medicamentos, o que só é possível com a biópsia renal, idealmente guiada pela ultrassonografia<sup>6</sup>.

### DOENÇA RENAL CRÔNICA

Na maioria vezes, a ultrassonografia é o único estudo de imagem necessário na avaliação da doença renal crônica (DRC). O achado de rins reduzidos de tamanho, com cortical adelgada, aumento da ecogenicidade da cortical e perda da diferenciação corticomedular são indicadores de DRC em estágio avançado e dano renal irreversível (Fig. 21.3)<sup>6,7</sup>. Da mesma forma, a presença de rins aumentados de volume, com vários cistos de tamanhos variados, sugere fortemente o diagnóstico de doença renal policística, o que, além de ser diagnóstico, também antecipa o prognóstico do paciente, visto a história da doença ser muito bem conhecida pelo nefrologista<sup>6</sup>.

### NEFROLITÍASE

Apesar de a sensibilidade e a especificidade da ultrassonografia para o diagnóstico da nefrolitíase serem variadas



Figura 21.2 – Observar a ecogenicidade normal do rim direito em relação ao fígado, o tamanho renal normal, a espessura da cortical e a boa diferenciação corticomedular.



Figura 21.3 – Observar o aumento da ecogenicidade do rim em relação ao fígado, a redução do tamanho renal (5,31cm) e a perda da diferenciação corticomedular.

devido a localização dos cálculos, tamanho e presença ou não de hidronefrose, ainda é o método inicial mais utilizado para a detecção de cálculos no sistema urinário por ser de baixo custo, não invasiva e isenta de radiação ionizante<sup>6,8</sup>. Uma única tomografia computadorizada expõe o paciente a uma dose de radiação que pode ser até 50 vezes maior que uma radiografia convencional<sup>10</sup>. Adicionalmente, a ultrassonografia possibilita o acompanhamento da progressão da nefrolitíase e de suas complicações, podendo ser utilizada sem restrições em crianças e gestantes<sup>6</sup>.

A ultrassonografia tem baixa sensibilidade para a detecção de cálculos no trato urinário, em torno de 52 a 57%, mas a presença de dilatação do sistema coletor aumenta esta sensibilidade para 80%<sup>11</sup>. Para pesquisa de pequenos cálculos intrarrenais, o achado do artefato em cintilação no Doppler colorido tem eficácia maior que a procura das sombras acústicas, habitualmente utilizadas como parâmetro único de estruturas hiperecogênicas (Fig. 21.4)<sup>12</sup>. Um estudo recente relaciona o grau de formação do artefato em cintilação com a composição química e probabilidade de sucesso nos tratamentos de litotripsia<sup>13</sup>.

## HIDRONEFROSE

É a dilatação da pelve e cálices renais, associada à atrofia progressiva dos rins em decorrência da obstrução do trânsito da urina<sup>7,8</sup>. Pode ser classificada pela ultrassonografia em:

- Leve – dilatação discreta do sistema pielocalicinal com parênquima renal preservado.
- Moderada – dilatação mais acentuada do sistema pielocalicinal com diminuição da espessura do parênquima renal.
- Acentuada – dilatação global do sistema pielocalicinal associada a afilamento da córtex renal, podendo o rim se assemelhar a uma massa multicística, sem evidência de parênquima renal<sup>8</sup> (Fig. 21.5).



Figura 21.4 – A) Observar cálculo no ureter intramural direito (D) de difícil visualização. B) O mesmo cálculo evidenciado pelo artefato de cintilação ao Doppler colorido.

Na maioria das vezes, deve-se a causas obstrutivas, porém há causas não obstrutivas de dilatação do sistema pielocalicinal como gestação, megacálices, presença de pelve extrarrenal, entre outras<sup>8</sup>.

Na suspeita de causa obstrutiva, a avaliação do ureter e bexiga torna-se de grande importância, pois pode orientar sobre o nível de obstrução do trato urinário. A visualização do ureter dilatado logo após a emergência da pelve renal, na região do cruzamento com os vasos ilíacos, ou na junção ureterovesical, indica o nível de obstrução ureteral, se em terço proximal, médio ou distal, respectivamente<sup>7,8</sup>.

Uma forma indireta de suspeitar de obstrução ureteral é durante a avaliação da bexiga e seus meatos ureterais. Com o auxílio do Doppler, os jatos ureterais são facilmente visíveis e a ausência de jato ureteral em um dos meatos após 10 minutos de observação é fortemente sugestiva de obstrução ureteral completa daquele lado. Da mesma forma, a não visualização da ejeção de urina por um ureter após cinco ejeções do ureter contralateral significa obstrução completa e/ou não funcionamento renal (Fig. 21.6)<sup>14,15</sup>.





Figura 21.5 – A) Hidronefrose discreta, consegue-se visualizar o sistema coletor, mas não há alteração do parênquima. B) Hidronefrose acentuada, dilatação grave do sistema coletor com estreitamento da córtex renal.

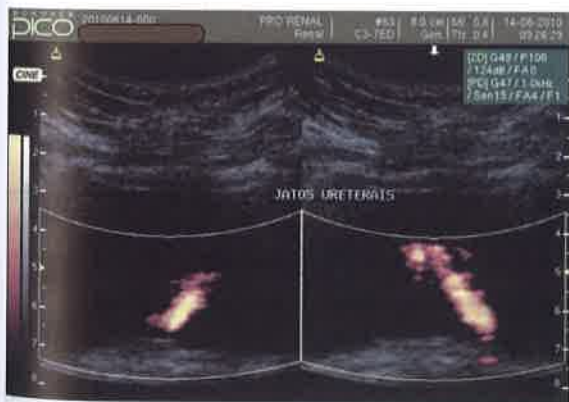


Figura 21.6 – Observar a presença de jatos ureterais bilaterais demonstrados pelo Doppler de potência.

## DOENÇAS CÍSTICAS RENAIS

São várias as doenças renais que cursam com a formação de cistos, podendo ser congênicas ou adquiridas, sendo que nesta revisão vamos nos ater às de maior importância clínica e frequência.

Habitualmente, os cistos são classificados de acordo com seu aspecto e conteúdo, além do risco de malignidade. A classificação de “Bosniak” é amplamente utiliza-

da como indicador de risco de malignidade e de necessidade de acompanhamento dos cistos renais<sup>16</sup>. Inicialmente, esta classificação foi proposta para métodos radiológicos (radiografia, urografia excretora e tomografia computadorizada), porém foi posteriormente revisada pelo próprio autor que incluiu ressonância magnética e ultrassonografia<sup>7,16,17</sup>. Por esta classificação os cistos são divididos em 5 categorias (Quadro 21.2), sendo que os cistos classificados como I e II são considerados simples e geralmente não requerem acompanhamento, por terem baixo risco de malignidade. Os cistos IIF requerem acompanhamento seriado a cada 6 a 12 meses. Os cistos III devem ser mais bem investigados, pois podem ser malignos em até 60% dos casos. Os cistos da categoria IV são quase sempre malignos e têm indicação cirúrgica.

Para simplificar a avaliação das lesões císticas, existem três critérios pela ultrassonografia que permitem diferenciar um cisto simples, que não necessita de maior investigação, de carcinoma ou abscesso:

- A massa é redonda e bem circunscrita por tecido mole.
- A massa é anecoica.
- Há eco na parede posterior (indicando boa transmissão através do cisto e aumento da transmissão além do cisto).

Os cistos corticais acometem até 50% da população acima de 40 anos, sendo considerados adquiridos, provavelmente por obstrução tubular parcial e dilatação proximal ao local obstruído. Não se comunicam com o sistema coletor.

Os cistos corticais simples (Fig. 21.7) apresentam-se, à ultrassonografia, como imagens arredondadas ou ovais, de paredes lisas e bem definidas, contornos regulares, conteúdo anecoico e reforço acústico posterior (tipo I à classificação de Bosniak).

Os cistos corticais complexos (tipos IIF a IV da classificação de Bosniak) são geralmente associados a episódios de infecção, hemorragia ou processo sólido expansivo.

### Quadro 21.2 – Classificação de Bosniak<sup>17</sup>.

**Categoria I:** cistos benignos de paredes finas e bem definidas, sem calcificações, septos ou componentes sólidos. Tem densidade de água

**Categoria II:** cistos benignos, que podem ter até 2 septos, as paredes ou septos podem ter finas calcificações, também incluem lesões hiperdensas com até 3cm, com paredes bem definidas

**Categoria IIF:** são geralmente bem delimitados, podem ter múltiplos septos, com mínimo espessamento dos septos ou paredes, incluem também cistos hiperdensos > 3cm com bordas mal definidas. Requerem acompanhamento seriado para garantir que não são malignos

**Categoria III:** massas císticas indeterminadas, com paredes e septos espessados, merecem melhor investigação por TC, RM ou biópsia, 40 a 60% são malignos

**Categoria IV:** têm todos os aspectos dos cistos III com massas em seu interior que são independentes das paredes ou septos, na imensa maioria das vezes são malignos (85 a 100%), abordagem cirúrgica

TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética.



Figura 21.7 – Cisto simples (Bosniak I), margens bem delimitadas, anecoico, presença de reforço acústico posterior.

Os cistos que acometem o seio renal compreendem os cistos peripelvicos, parapelvicos e os divertículos pielocalicinais, sendo todos cistos simples<sup>3</sup>. Podem ser bilaterais e eventualmente atingir grandes dimensões, podendo causar obstrução local do sistema coletor, tornando difícil a diferenciação com hidronefrose<sup>5,7</sup>.

#### DOENÇA POLICÍSTICA DO ADULTO

Doença autossômica dominante, com forte história familiar, progressiva, com evolução para terapia renal substitutiva. Apresenta-se com múltiplos cistos renais de tamanhos variados distribuídos pelo parênquima renal bilateralmente, que progressivamente levam ao aumento do tamanho renal, além de distorção de sua forma com perda da arquitetura habitual do órgão (Fig. 21.8). Podem ocorrer cistos complexos (paredes espessadas, septados, com conteúdo ecogênico, calcificações parietais e níveis líquidos), que são explicados pela ocorrência de sangramentos e infecções intracísticas.

A concomitância de cistos hepáticos pode ser observada em até 40% dos casos, porém sem determinar perda da função hepática. Outros órgãos também podem



Figura 21.8 – Rim direito (D) e fígado com múltiplos cistos.

estar envolvidos em menor frequência, como baço, pâncreas e pulmões. Da mesma forma podem estar associados à doença aneurismática aórtica e cerebral.

Como a quantidade de cistos varia com o passar da idade, os critérios para o diagnóstico da doença policística do adulto também dependem da idade (Quadro 21.3)<sup>18</sup>.

Quadro 21.3 – Critérios para diagnóstico da doença renal policística do adulto<sup>18</sup>.

História familiar positiva	
Idade	Número de cistos
15-29 anos	Mais de 2 cistos uni ou bilateralmente
30-59 anos	Mais de 2 cistos em cada rim
≥ 60 anos	Mais de 4 cistos em cada rim

#### TUMORES

São vários os tumores que podem acometer os rins, sendo a ultrassonografia um excelente método de imagem para determinar a presença de massas renais, porém, apesar de sua alta sensibilidade, possui baixa especificidade, exigindo métodos complementares para a definição clínica<sup>6-8</sup>.

Na caracterização da massa renal é importante definir se esta é cística ou sólida, suas dimensões, a localização, a extensão e eventualmente a presença de achados adicionais tais como a hidronefrose.

Entre os tumores renais benignos, os mais comuns são os angiomiolipomas (Fig. 21.9), adenomas e oncocitomas. Geralmente são achados ocasionais ao exame ultrassonográfico, devendo ser a propedêutica complementada com outros exames de imagem (tomografia computadorizada, ressonância magnética) para confirmar a natureza benigna da lesão<sup>7</sup>.

Os tumores malignos também podem ser achados ocasionais na avaliação ultrassonográfica, ou apresentar-se quadro clínico de dor, hematuria e emagrecimento.



Figura 21.9 – Pequena lesão sólida no polo inferior do rim esquerdo (E), compatível com angiomiolipoma.

No adulto, o hipernefoma (adenocarcinoma) é o tumor mais diagnosticado (até 88% dos casos), acometendo preferencialmente indivíduos do sexo masculino, e apresenta-se frequentemente na forma de imagem nodular variável em tamanho do tipo hipo, iso ou hiperecogênica, e associa-se a cistos renais atípicos (Fig. 21.10)<sup>7,8</sup>. Na infância, o tumor renal maligno mais comum é o de Wilms (nefroblastoma), apresenta crescimento insidioso e pode alcançar grandes dimensões, sendo unilateral na maioria absoluta dos casos (95%). À ultrassonografia aparece como massa mista heterogênea, podendo apresentar um halo hiperecogênico<sup>7,8</sup>.

## TRAUMA RENAL

Os rins podem ser acometidos nos casos de trauma abdominal fechado ou nos ferimentos penetrantes. A lesão pode ser direta por perfuração ou impacto, ou indireta por mecanismo de aceleração/desaceleração bruscas. A ultrassonografia fornece informações rapidamente, sem necessidade de muita mobilização do paciente, principalmente no caso de politrauma, porém o exame inicial sem alterações não afasta lesão renal, devendo ser realizado o seguimento clínico e de imagem do paciente na suspeita de trauma renal<sup>7</sup>.

A ultrassonografia pode evidenciar vários aspectos relacionados ao trauma renal:

- Líquido livre na cavidade abdominal – líquido anecoico livre, que pode estar localizado no espaço hepatorenal, esplenorrenal, interalças, fundo de saco posterior. Sua presença não aponta especificamente para o trauma renal, mas a presença de coleções perirrenais aumenta a suspeita. Este líquido poderá ser detectado durante a avaliação ultrassonográfica rotineira do trauma, o FAST (*focused assessment sonography for trauma*)<sup>19</sup>.
- Material líquido coletado – coleções anecoicas ou organizadas; podem localizar-se no espaço perirrenal, pararenal, junto ao pedículo renal ou subcapsulares. Podem corresponder a pequenos hematomas ou urinomas.



Figura 21.10 – Imagem nodular isoecoica ao parênquima renal (delimitada pelas setas), confirmado à tomografia computadorizada como tumor renal.

- Hematomas – podem ter ecogenicidade variável, dependendo do estágio de evolução. Inicialmente são ecogênicos ou hiperecogênicos, podendo exercer efeito de massa local.
- Contusões renais – lesões parenquimatosas nodulares hiperecogênicas na fase aguda e posteriormente hipocogênicas; correspondem a hemorragias intraparenquimatosas.
- Lacerações corticais – aparecem como irregularidades do contorno renal, com falhas no contorno e interrupção aguda do contorno do órgão.
- Traumas renais graves – aparecem como distorção completa da arquitetura renal, com alterações difusas da ecogenicidade. Representam fraturas, lacerações, áreas isquêmicas e fragmentação renal.
- Lesões arteriais do pedículo renal – apresentam-se como coleções junto ao hilo renal, algumas vezes podem ser observadas trombose arterial e/ou venosa.

## RIM TRANSPLANTADO

O rim transplantado é bem visualizado por estar na cavidade pélvica, seu aspecto é semelhante ao rim normal, com aumento da diferenciação corticomedular devido a sua superficialidade (as pirâmides são mais evidentes)<sup>6-8</sup>. É um exame importante no seguimento cirúrgico por detectar com facilidade coleções perirrenais (hematomas, linfocelos, abscessos e urinomas), bem como complicações vasculares (trombose da artéria renal, infarto renal, estenose da artéria renal, fístulas arteriovenosas). As alterações ultrassonográficas associadas aos quadros de rejeição aguda, crônica e de nefrotoxicidade são geralmente inespecíficas<sup>6-8</sup>.

## AVALIAÇÃO DE VOLEMIA

### AVALIAÇÃO DA VEIA CAVA INFERIOR

A doença cardiovascular é a principal causa de óbito em todo o espectro da DRC e a hipertensão arterial é o principal fator de risco para eventos cardiovasculares. Existe um relacionamento direto entre hipervolemia e hipertensão arterial, e o restabelecimento da normovolemia controla a hipertensão na maioria destes pacientes<sup>20</sup>. Por outro lado, a hipovolemia associa-se com hipotensão arterial, maior frequência de eventos cardiovasculares, perda de acesso vascular, queda da qualidade de vida e redução da função renal residual<sup>21,22</sup>.

A avaliação da volemia pelo exame físico é muito limitada, o que tem estimulado a pesquisa de técnicas mais objetivas para a determinação do “peso seco” (Quadro 21.4), entre elas a avaliação ultrassonográfica da veia cava inferior (VCI) e a ultrassonografia de pulmão<sup>23,24</sup>.

Natori *et al* foram os primeiros a demonstrar que o diâmetro anteroposterior e a diminuição, isto é; o “colapso”, da VCI à inspiração, avaliados no seu segmento logo abaixo do diafragma, correlacionam-se com as pressões de enchimento do átrio direito e, consequentemente, com a volemia<sup>25</sup>.



Quadro 21.4 – Métodos complementares para determinação do peso seco.

Técnica	Vantagens	Desvantagens
Diluição por radioisótopos	Padrão-ouro	Precisão Custo Logística complicada
Marcadores bioquímicos (BNP, ANP)	Fácil de usar Não invasivo	Ampla variabilidade Não detectam hipovolemia Disponibilidade restrita Difícil interpretar se IC está presente
Bioimpedância	Avalia água intra e extracelular Boa reprodutibilidade Boa correlação com ultrafiltração Parâmetros nutricionais	Baixa correlação com radioisótopos Custo Subestima fluidos do tronco Timing adequado indefinido
Volume sanguíneo	Fácil de usar e interpretar Monitorização em tempo real Diminui episódios hipotensivos	Sem normatização Não reduz mortalidade e hospitalização Avaliação relativa da volemia Custo
Ultrassonografia de VCI	Boa correlação com pressão venosa central Capaz de detectar hipo e hipervolemia Boa relação custo-benefício Fácil de usar e interpretar	Timing adequado complicado Varia com a função cardíaca Não avalia o compartimento intersticial

BNP = peptídeo natriurético cerebral; ANP = peptídeo natriurético atrial; VCI = veia cava inferior; IC = insuficiência cardíaca.

Posteriormente, Moreno, estudando pacientes com insuficiência cardíaca direita, demonstrou que havia uma diferença significativa entre o diâmetro e o percentual de colabamento da VCI entre os pacientes com e sem insuficiência cardíaca<sup>26</sup>.

Baseado nestes trabalhos, Cheriex *et al* estudaram pacientes dialíticos e correlacionaram o diâmetro expiratório e o percentual de colabamento da VCI com pressões de enchimento obtidas diretamente por cateter de Swan-Ganz e volume sanguíneo obtido por albumina radiomarcada e obtiveram excelentes correlações<sup>27</sup>. Neste trabalho foram estabelecidos os índices de normalidade, que desde então vem sendo utilizados e validados por outros autores<sup>28-30</sup>. Um diâmetro máximo da VCI, obtido durante a expiração, dividido pela superfície corporal (DVCIi) acima de 11,5mm/m<sup>2</sup> e abaixo de 8mm/m<sup>2</sup> correlacionou-se com hipervolemia e hipovolemia, respectivamente. Assim como o colabamento das paredes da VCI (ICVCI) com redução do seu diâmetro durante uma inspiração profunda acima de 75% indica hipovolemia, valores abaixo de 40% sugerem hipervolemia<sup>27</sup>.

A titulação do peso seco usando o diâmetro expiratório e o colabamento inspiratório da VCI diminuiu significativamente a frequência de eventos adversos intradialíticos, a massa ventricular esquerda e o tamanho do átrio esquerdo, com impacto positivo na qualidade de vida<sup>29</sup>.

Passados mais de 20 anos do trabalho pioneiro de Cheriex e apesar das evidências de que os parâmetros ultrassonográficos da VCI podem ser utilizados para titulação do peso seco, o método ainda não é rotineiramente utilizado nas unidades de diálise<sup>31</sup>. A principal barreira para a disseminação desta tecnologia é a neces-

sidade de equipamentos de ecocardiografia e do especialista para operá-lo<sup>31</sup>. Nos últimos anos, os equipamentos de ultrassonografia têm-se tornado menores, mais simples e mais baratos, e várias publicações recentes têm demonstrado que cresce a tendência do uso da avaliação da VCI pelo nefrologista<sup>31</sup>.

Em nosso Serviço, temos utilizado rotineiramente a ultrassonografia de VCI para avaliação do “peso seco” de nossos pacientes tanto em hemodiálise quanto em diálise peritoneal. Estamos concluindo um trabalho comparando os resultados das imagens obtidas por um nefrologista, sem treinamento formal em ultrassonografia, utilizando um ultrassonógrafo convencional, com os mesmos exames realizados por um ecocardiografista, utilizando um ecocardiógrafo. Nossos resultados preliminares, 56 exames realizados em 14 pacientes hemodialíticos, mostram uma excelente correlação do diâmetro expiratório e inspiratório da VCI entre os observadores e os equipamentos (Quadro 21.5).

Assim como com a bioimpedância, existe alguma controvérsia sobre qual o momento adequado para se avaliar o paciente, se imediatamente antes das sessões de diálise, se no intervalo interdialítico, imediatamente após ou algum tempo após as sessões de diálise. Se avaliarmos o paciente imediatamente antes da sessão ou no intervalo interdialítico, o achado de uma VCI grande e que não se colaba não significa que ele saiu da última sessão de diálise acima do seu “peso seco”, visto que o quanto ele aumentou sua volemia depende da ingestão de sal e água e da função renal residual. Por outro lado, se avaliarmos o paciente imediatamente após a sessão, uma VCI estreita e que se colaba inteiramente à inspiração não revela também hipovolemia, uma vez que é sabido

**Quadro 21.5** – Coeficiente de correlação intraclasse de 56 exames em 14 pacientes.

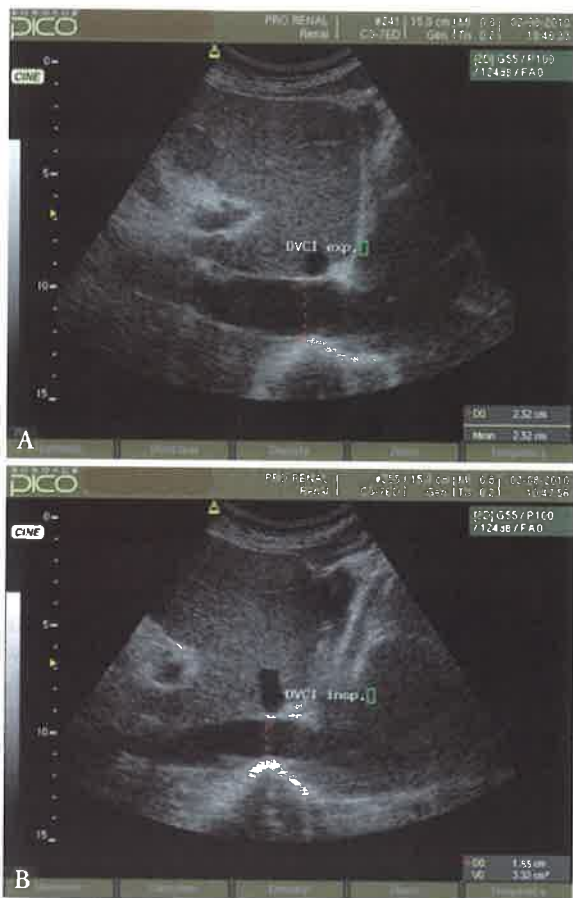
Parâmetros Comparados	CCI Diâm. Exp. da VCI	CCI Diâm. Insp. da VCI
Exames realizados pelos dois observadores com US	0,946	0,973
Exames realizados pelos dois observadores com ECO	0,894	0,953
Exames realizados pelo nefrologista com US e ECO	0,946	0,894
Exames realizados pelo cardiologista com US e ECO	0,997	0,999

CCI = coeficiente de correlação intraclasse; US = ultrassonógrafo convencional (Sonoace Pico – Madison Co. LTD, Seoul, Korea), com transdutor geral; ECO = ecocardiógrafo (Vivid e - General Electric Healthcare, Wauwatosa, EUA) com transdutor de ecocardiografia.

que grande parte do volume de fluido extracelular está no compartimento intersticial e que ocorrerá reenchimento do intravascular após as sessões. O tempo de reenchimento depende do peso do paciente e do ganho de peso interdialítico, mas estima-se que ele ocorra na maior parte dos pacientes após um período de 2 horas, em sessões de hemodiálise curtas, com 4 horas de duração<sup>32</sup>. Dessa forma, o momento mais adequado para se avaliar o paciente seria 2 horas após a 2ª ou 3ª sessão de hemodiálise da semana, posto que se avaliarmos após a primeira sessão da semana teremos o viés causado pelo maior intervalo interdialítico e consequente maior tendência ao aumento do peso neste período.

Após 3 anos de prática com o método e tendo realizado exames em diferentes tempos, temos observado pacientes imediatamente após a sessão de diálise com a VCI acima de 2cm e fixa, compatível com hipervolemia, e pacientes que no intervalo interdialítico apresentam a cava completamente colabada, nitidamente hipovolêmicos. Avaliamos diversos pacientes que apresentam hipertensão arterial e com exame físico sem evidências de hipervolemia, com achados ultrassonográficos compatíveis com hipervolemia e que controlaram sua pressão com redução do peso seco. Observamos também pacientes com hipertensão intradialítica e que apresentavam parâmetros de VCI de hipovolemia. Apesar do incômodo de ter que aguardar 2 horas após a sessão de diálise para fazer um exame em condições ideais, não tivemos nenhum caso de recusa. Uma vez definido o “peso seco”, o paciente pode ser reavaliado trimestralmente ou até com menor frequência se ele se encontra normotenso e assintomático.

A visualização ultrassonográfica da VCI (Fig. 21.11) é um procedimento simples e pode ser aprendida após pouco tempo de treinamento e alguns exames supervisionados<sup>4,31</sup>. A associação dos achados da ultrassonogra-



**Figura 21.11** – A) VCI na expiração. B) VCI com colapso inspiratório.

fia de VCI com a anamnese, exame físico e ultrassonografia de pulmão, que será discutida adiante, aumenta consideravelmente a possibilidade de determinarmos o “peso seco” adequado de nossos pacientes.

## ULTRASSONOGRAFIA DE PULMÃO

A ultrassonografia vem sendo utilizada desde 1998 para avaliação de água extravascular pulmonar em pacientes com falência miocárdica e síndrome do desconforto respiratório agudo, com sensibilidade e especificidade superiores à radiografia de tórax<sup>33</sup>. A presença de artefatos verticais surgindo do espaço pleural, estendendo-se por toda a tela e movendo-se simultaneamente com a respiração, revela a presença de líquido intersticial e recebe a denominação de linhas B (Fig. 21.12). Em pacientes com insuficiência respiratória, o achado de várias linhas B na região anterior do tórax indica edema pulmonar com 97% de sensibilidade e 95% de especificidade<sup>33</sup>.

As linhas B são observadas em pacientes dialíticos assintomáticos com sobrecarga de volume, correlacionam-se com o ganho de peso interdialítico e desaparecem em tempo real durante a ultrafiltração<sup>34</sup>. As linhas B são de fácil reconhecimento e interpretação à ultrassonografia, podem ser identificadas durante o tratamento hemo-





Figura 21.12 – Artefatos verticais em cauda de cometa (linhas B) na ultrassonografia de pulmão.

dialítico, pois não dependem de janelas acústicas ou da posição do paciente<sup>24</sup>. Dessa forma, o exame ultrassonográfico de pulmão pode ser mais uma ferramenta semiótica para avaliação objetiva do peso seco.

Durante a avaliação ultrassonográfica podemos encontrar ainda outros achados nos pacientes hipervolêmicos, como líquido livre na pleura ou peritônio. O derrame pleural será observado nas bases pulmonares, na interface entre o diafragma e o pulmão e será visualizado como uma imagem hipocogênica logo acima do diafragma, onde normalmente só vemos o pulmão se movimentando com a respiração. O líquido ascítico deverá ser pesquisado entre o fígado e o rim direito (espaço de Morrison), no espaço esplenorenal à esquerda e na pelve.

A avaliação objetiva da volemia é um dos pilares do tratamento dialítico e pode ser feita por meio de várias ferramentas como bioimpedância, monitorização de volume sanguíneo e ultrassonografia, sendo que cada técnica tem suas vantagens e limitações e não existe um método que possa ser considerado padrão-ouro<sup>35</sup>. A ultrassonografia de veia cava inferior e de pulmão se complementam, são técnicas fáceis de aprender e de melhor relação custo-benefício, uma vez que o mesmo equipamento será utilizado para diversas outras finalidades, como previamente citado, podendo inclusive gerar receita para o centro de nefrologia.

## AVALIAÇÃO CARDÍACA

A doença cardiovascular é principal causa de óbito e internação em todos os estágios da DRC, sendo responsável por metade das mortes nesta população<sup>36</sup>. Uma parcela significativa dos pacientes em diálise tem disfunção ventricular esquerda, e a maioria tem hipertrofia ventricular esquerda que está diretamente relacionada à fibrose miocárdica, disfunção sistólica e diastólica e morte súbita por arritmia<sup>35,37</sup>. O reconhecimento precoce da hipertrofia e disfunção do ventrículo esquerdo é primordial na conduta da doença renal crônica.

Vários estudos realizados em departamentos de emergência e unidades de terapia intensiva mostraram que médicos emergencistas e intensivistas, após algumas horas de treinamento em ultrassonografia, conseguem obter imagens cardíacas e realizar avaliação qualitativa da função cardíaca com excelente precisão diagnóstica, quando comparados com os exames realizados por ecocardiografistas experientes<sup>38-42</sup>. Um estudo comparou os diagnósticos cardiovasculares entre estudantes do quinto ano de medicina usando um ecocardiógrafo portátil, após um curso teórico-prático de apenas 18 horas de duração, com os diagnósticos realizados por meio de exame físico por cardiologistas experientes. Entre 61 pacientes avaliados, os estudantes detectaram significativamente mais doenças valvares, hipertrofia ventricular esquerda e disfunção ventricular que os cardiologistas<sup>43</sup>.

A avaliação qualitativa da função cardíaca (Fig. 21.13) é fácil de ser assimilada em cursos de curta duração, como os cursos que têm sido administrados em várias cidades do Brasil e no mundo pelo WINFOCUS (*World Interactive Network Focused on Critical Ultrasound*), direcionados a intensivistas e emergencistas. Acreditamos que esta competência pode ser adquirida também pelo nefrologista com apenas algumas horas de treinamento prático e teórico. Da mesma forma, é possível a capacitação para avaliações quantitativas básicas como fração de ejeção e espessura das paredes ventriculares, o que permite inferir função cardíaca e hipertrofia ventricular esquerda, respectivamente.

A obtenção de uma boa imagem ecográfica unicamente através da janela paraesternal esquerda, em corte transversal do ventrículo esquerdo, possibilita obter uma visão unidimensional (através do modo M) em que a área de corte se mostra na tela em tempo real, fazendo um traçado de toda a variação de diâmetros e espessuras das estruturas ventriculares naquele ponto escolhido, no decorrer do tempo. Com isso pode-se extrapolar esta

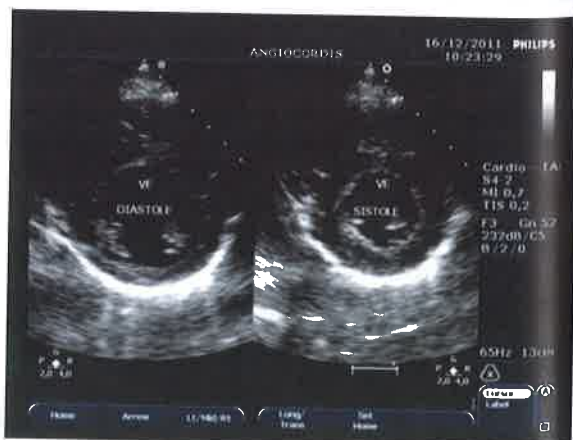


Figura 21.13 – Corte transversal paraesternal do VE no nível dos músculos papilares, modo B 2D, onde podemos observar o espessamento uniforme das paredes e a redução da cavidade do VE na sístole, o que permite inferir uma boa função sistólica (avaliação subjetiva da função cardíaca). (Imagem cedida pelo Dr. Tarcísio Cestari Grossi).



medida (considerando o ventrículo esquerdo uma esfera) e estimar a fração de ejeção (FE) como se todas as paredes apresentassem movimento semelhante. Este é o cálculo da FE através da fórmula de Teicholz, usada rotineiramente pelos ecocardiografistas. Quando não existe alteração segmentar do ventrículo esquerdo, este cálculo se aproxima muito da medida das FE por outros métodos mais complexos e é facilmente assimilado em cursos de curta duração. Simultaneamente, obtêm-se as medidas da espessura diastólica da parede septal e parede posterior do ventrículo esquerdo e com esses valores podemos estimar o grau de hipertrofia do ventrículo esquerdo (considerando hipertrofia simétrica). Partindo-se de uma média de espessura destas paredes na população em geral, podemos avaliar e acompanhar a progressão ou regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo de forma simples e rápida (Fig. 21.14).

### INSTALAÇÃO DE CATETER CENTRAL

A instalação de cateteres centrais realizada da maneira tradicional e guiada pelos marcadores anatômicos está associada a várias complicações, como pneumotórax, hemotórax, punção arterial, entre outras, cuja frequência pode chegar a 40% das tentativas<sup>44</sup>. As razões para estas alarmantes taxas de complicações são inerentes ao método, que se baseia numa série de premissas que nem sempre são verdadeiras: a veia está presente, a veia está na sua posição anatômica típica, a veia está patente, a veia tem um bom calibre que permite sua punção, os marcadores anatômicos estão bem definidos e, finalmente, a veia não se colapsa durante a inspiração.

Em alguns pacientes, edemaciados, obesos, fica evidente a dificuldade na obtenção do acesso central e, mesmo naqueles casos que aparentemente seriam fáceis, a veia jugular externa pode estar medial, anterior e posterior à carótida em até 5,5% 16% e 9% dos casos, res-

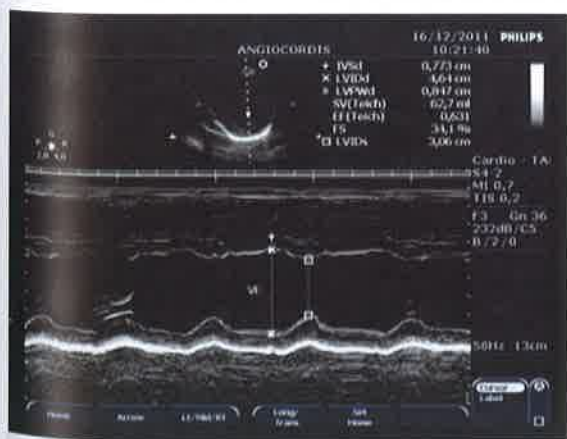


Figura 21.14 – Visão no modo M da mesma região do VE, onde podemos medir o diâmetro do VE na diástole e na sístole e desta forma calcular a fração de encurtamento e fração de ejeção do VE (avaliação quantitativa da função cardíaca). Durante a diástole, podemos também medir a parede posterior e septal do VE, o que nos permite diagnosticar e acompanhar a HVE. (Imagem cedida pelo Dr. Tarcísio Cestari Grossi).

pectivamente<sup>44</sup>. Em até 25,6% dos casos a jugular pode estar trombosada<sup>45</sup>. Entre 24 pacientes dialíticos submetidos à instalação de cateter duplo-lúmen entre novembro de 2010 e abril de 2011 em nosso Serviço, 7 (29%) tinham trombose de jugular interna, sendo que em 1 caso a trombose era bilateral (Fig. 21.15).

Por estas razões, o uso da ultrassonografia na instalação de cateteres centrais tem se tornado o procedimento padrão<sup>6</sup>. As diretrizes da *National Kidney Foundation* (NFK-KDOQI) e o *American College of Surgeons* preconizam o uso da ultrassonografia em tempo real para instalação de cateteres centrais<sup>46,47</sup>. A ultrassonografia permite a visualização prévia das veias, o que nos auxilia a evitar veias trombosadas ou de pequeno calibre, escolher o melhor sítio para punção e visualizar a agulha no momento da punção. O resultado final é que para punção de veia jugular externa, o procedimento guiado por ultrassonografia leva à redução nas falências (86% no risco relativo), nas complicações mecânicas (57% no risco relativo), das falhas na primeira tentativa (41% no risco relativo), do tempo gasto no procedimento e do número médio de tentativas<sup>48</sup>. Este é também um procedimento cuja curva de aprendizagem é curta e pode ser extensivamente treinado em simuladores antes de se punccionar o paciente.

Além de aumentar a taxa de sucesso e a segurança do procedimento, a ultrassonografia permite a detecção das principais complicações, como pneumotórax e he-

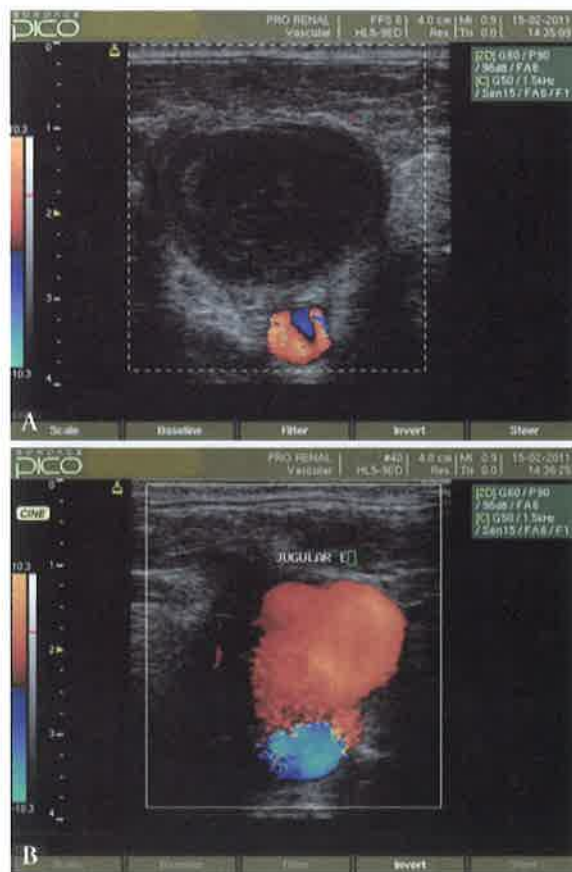


Figura 21.15 – A) Veia jugular direita trombosada. B) Veia jugular esquerda patente.

motórax, com sensibilidade e especificidade muito superiores à radiografia de tórax<sup>49</sup>. O achado de um padrão de linhas A (artefatos em espelho da linha pleural) e deslizamento pulmonar (Fig. 21.16) à ultrassonografia de pulmão permitem a exclusão do pneumotórax com 100% de especificidade, o que torna desnecessária a radiografia de tórax após o procedimento<sup>50</sup>.

## BIÓPSIA RENAL

Desde o primeiro relato de punção renal para a obtenção de fragmento renal em 1951, por Iversen e Brun<sup>51</sup>, o procedimento evoluiu consideravelmente nos seus aspectos técnicos. Inicialmente, o procedimento era guiado por urografia excretora prévia, a obtenção de material representativo do parênquima renal ocorria em cerca de 40% dos casos e o procedimento associava-se a uma frequência considerável de complicações. Atualmente, com a incorporação dos métodos de imagem em tempo real (ultrassonografia e tomografia computadorizada), raramente se observam complicações graves e a porcentagem de amostras negativas é virtualmente zero.

A biópsia renal guiada por ultrassonografia em tempo real tem óbvias vantagens sobre a tomografia computadorizada. A ultrassonografia não expõe o paciente à radiação e ao meio de contraste, tem custo menor e o procedimento pode ser realizado em ambulatório na clínica de nefrologia e à beira do leito no hospital.

Um estudo retrospectivo de 2007 avaliou 129 biópsias renais durante 2 anos, sendo 65 guiadas por ultrassonografia e 64 por técnica convencional. A média de glomérulos obtidos foi de  $18 \pm 9$  nas biópsias guiadas por ultrassonografia e  $11 \pm 9$  na técnica convencional ( $p = 0,0001$ ). A frequência de não obtenção do fragmento renal pelas técnicas guiada e convencional foi 0% e 16%, respectivamente. Adicionalmente, as complicações requerendo transfusão ou cirurgia foram de 0% na técnica guiada por ultrassonografia e 11% na técnica convencional<sup>52</sup>.

O posicionamento e preparação do paciente são feitos exatamente como no método convencional. Ime-

diatamente antes do procedimento, o paciente é submetido a uma rápida avaliação ultrassonográfica para localizar os polos, medir o tamanho e a profundidade do rim e evitar a punção inadvertida de cistos. Da mesma forma que no acesso vascular central, optamos por cobrir o transdutor do ultrassonógrafo (transdutor abdominal de 3,5MHz) com uma luva estéril e parte do cabo com uma compressa estéril. Embora existam no mercado capas estéreis para o transdutor e capas de videolaparoscopia também possam ser utilizadas, optamos por utilizar a luva e a compressa, fixando-as com gaze estéril, por questões de custo. Após a anestesia da pele com lidocaína a 1%, utilizamos uma agulha de punção lombar para anestésiar a cápsula renal, guiada por ultrassonografia. Finalmente, guiamos a agulha de biópsia para o polo inferior do rim através da ultrassonografia e coletamos as amostras (Fig. 21.17).

Uma questão controversa é o período de tempo que o paciente deve permanecer sob observação após a biópsia renal realizada em ambulatório. Alguns Serviços optam por 6, 8, 12 e até 24 horas de observação para a detecção de sangramento e outras complicações. O tempo ideal parece ser 24 horas, visto que mais de 90% das complicações ocorrem neste prazo<sup>53</sup>, porém já foi demonstrado que um exame ultrassonográfico negativo realizado 1 hora após a biópsia tem valor preditivo negativo de 93% relativamente à ocorrência de complicações<sup>54</sup>. A nossa conduta atual é realizar um controle ultrassonográfico 2 horas após a biópsia e liberar os pacientes de baixo risco (sem coagulopatia, com pressão arterial controlada e creatinina sérica normal) se o exame não demonstrar hematoma (Fig. 21.18).

## AVALIAÇÃO DE FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS PARA HEMODIÁLISE

A confecção e a manutenção de um acesso vascular adequado têm impacto marcante na sobrevida e na adequação do tratamento do portador de doença renal crônica<sup>55</sup>. Em nosso Serviço, a confecção de fístulas arteriovenosas



Figura 21.16 – Ultrassonografia de pulmão onde podemos observar o deslizamento da pleura parietal sobre a visceral e os artefatos horizontais em espelho da linha pleural (linhas A).



Figura 21.17 – Abaulamento da cápsula renal (seta) pela agulha de biópsia.





**Figura 21.18** – Foto do rim esquerdo após a biópsia renal. Observar que não há hematoma ou outras coleções no polo inferior do rim esquerdo, onde foi realizada a punção.

(FAV) nativas é realizada por um nefrologista com treinamento cirúrgico, auxiliado por um enfermeiro do serviço de nefrologia. Rotineiramente, além do exame físico detalhado da circulação arterial e venosa antes da confecção da FAV, utilizamos a ultrassonografia em modo B e com estudo Doppler. Em grupos específicos, torna-se totalmente indispensável este estudo pela ultrassonografia, corroborado por dados da literatura<sup>56</sup>:

- pacientes obesos, com pulsos de difícil detecção, múltiplos acessos para hemodálise prévios;
- pacientes idosos, diabéticos e portadores de outras doenças cardiovasculares que levam a maior risco de insuficiência arterial;
- pacientes com múltiplas punções venosas nos membros superiores.

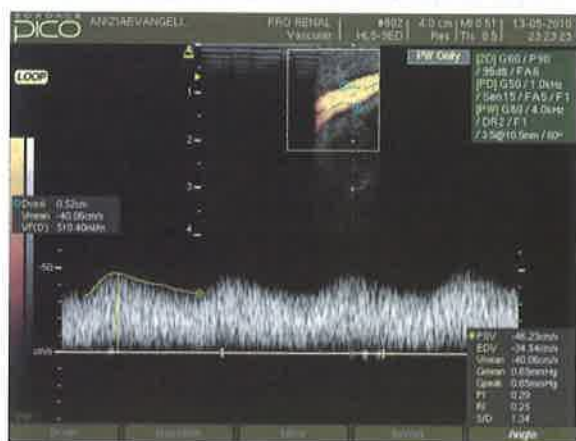
Nesta avaliação são medidos os diâmetros internos das artérias e das veias do antebraço inicialmente e, caso sejam insatisfatórias, avaliamos também os vasos do braço (Fig. 21.19). Adotamos como medidas satisfatórias o achado de veias com diâmetro interno > 2mm no punho e > 3mm ao nível do cotovelo e braço, e artérias com diâmetro interno > 1,5mm<sup>55,56</sup>.

Os pacientes com relato de uso de cateteres centrais prévios à confecção da FAV são também estudados com ultrassonografia das veias jugular interna e subclávia, até a junção com a veia cava superior, utilizando manobras respiratórias para avaliação de variação de fluxo venoso, além da pesquisa pelo Doppler colorido de sinais sugestivos de estenoses visíveis a estes níveis.

Além do mapeamento vascular pré-operatório, também utilizamos a ultrassonografia nas FAV (Fig. 21.20) antes de primeira punção para a determinação de diâmetro (> 4mm) e volume de fluxo adequados (> 500mL/min), assim como para determinar os melhores sítios e a profundidade da punção nos acessos de difícil localização<sup>57</sup>.



**Figura 21.19** – A) Veia céfalica no punho com 2,6mm. B) V. céfalica no braço com 5,4x3,6mm.



**Figura 21.20** – Dopplerfluxometria de fistula AV revelando bom fluxo (510mL/min) e bom diâmetro (5,2mm).

Nas FAV já em uso, usamos a ultrassonografia para avaliação de disfunções provocadas por estenoses e outras complicações como trombozes ou pseudoaneurismas. Após procedimentos de trombectomia, também avaliamos a presença de fluxo adequado na FAV, determinando o sucesso ou não da intervenção.



Outra aplicação do ultrassom é na determinação de possíveis tributárias que fazem roubo de fluxo da veia principal do acesso, sendo mapeadas e ligadas de acordo com a avaliação sequencial de sua interferência na redução de eficácia de fluxo na FAV.

Para confecção de FAV com próteses, os fundamentos são os mesmos, sendo diferentes alguns aspectos relacionados a diâmetros e extensões dos vasos a serem utilizados.

## CONCLUSÕES

O uso da ultrassonografia pelo médico não imaginologista é uma tendência irreversível, tanto que algumas faculdades de medicina já incorporaram esta tecnologia como instrumento de ensino na anatomia, fisiologia, entre outras, assim como para capacitar os estudantes para utilizá-la na beira do leito, auxiliando na tomada de decisões<sup>58</sup>.

Na terapia intensiva e na emergência, está tornando-se impossível trabalhar sem esta ferramenta, não apenas como um exame complementar, mas para monitorização do status cardiovascular, volemia, congestão pulmonar e para guiar procedimentos invasivos<sup>59</sup>.

Em nefrologia não deve ser diferente. Faz-se necessário repensar os currículos de Residência em Nefrologia e incluir a capacitação dos novos nefrologistas para a realização dos exames e procedimentos vistos neste capítulo<sup>6</sup>. Não estamos propondo que todo nefrologista se torne um ultrassonografista, mas que seja capacitado para o uso desta tecnologia no seu dia a dia. A proposta é desenvolver um currículo mínimo para o nefrologista, a exemplo do que vem sendo feito na terapia intensiva, onde já existem currículos para treinamento em ecocardiografia, por exemplo, com algumas horas de treinamento prático e teórico<sup>38,60</sup>.

Com o uso adequado da ultrassonografia, o nefrologista poderá realizar diagnósticos mais rapidamente e com menor margem de erro, monitorar melhor a volemia de seus pacientes, realizar procedimentos invasivos com mais eficácia e segurança, além de utilizar menos métodos de imagem mais caros e com maior exposição radiológica ou maior risco para o paciente.

Como se trata de um método de imagem operador-dependente, é fundamental que asseguraremos treinamento e certificação, para evitar que seu uso inadequado possa trazer riscos para os pacientes, mas isto não deve ser usado como desculpa para não o utilizarmos. Vale lembrar a famosa frase proferida pelo Dr. John Forbes, em 1823, sobre uma nova tecnologia, o estetoscópio, que havia sido inventado em 1816 por Laënnec: "The beneficial application requires much time, and gives a good deal of trouble both to the patient and the practitioner..."<sup>61</sup>

## Agradecimentos

Ao Prof Dr. Marcus Gomes Bastos pelo trabalho de revisão do texto.

Ao Dr. Tarcísio Cestari Grossi por ter nos auxiliado e ter cedido as imagens no tópico Avaliação Cardíaca.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levin DC, Rao VM, Parker L, Frangos AJ. Noncardiac point-of-care ultrasound by nonradiologist physicians: how widespread is it? *J Am Coll Radiol* 2011; 8: 772-775.
2. Kimura BJ, Yogo N, O'Connell CW *et al*. Cardiopulmonary limited ultrasound examination for "quick-look" bedside application. *Am J Cardiol* 2011; 108: 586-590.
3. Choi BG, Mukherjee M, Dala P *et al*. Interpretation of remotely downloaded pocket-size cardiac ultrasound images on a web-enabled smartphone: validation against workstation evaluation. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 1325-1330.
4. Moore CL, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med* 2011; 364: 749-757.
5. Hedvig H, Cruz C, Romanski R *et al*. Renal parenchymal disease: sonographic-histologic correlation. *Radiology* 1982; 144: 141-147.
6. Gosmanova EO, Wu S, Neill WCO. Application of ultrasound in nephrology practice. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; 16: 396-404.
7. Françolin P, Saito OC, Oliveira IRS, Cerri GG. Rim. In Chamas MC, Cerri GG (eds). *Abdominal Ultrasound*, 2<sup>nd</sup> ed. Revinter: Rio de Janeiro, 2009, pp 400-479.
8. Hofer M (ed). *Ultrasound Teaching Manual*, 6<sup>th</sup> ed. Revinter: Rio de Janeiro, 2011, pp 47-64.
9. Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF, Ytte L. Kidney dimensions at sonography: correlation with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers. *Am J Roentgenol* 1993; 160: 83-86.
10. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2277-2284.
11. Ulsan S, Koc Z, Tokmak N. Accuracy of sonography for detecting renal stone: comparison with CT. *J Clin Ultrasound* 2007; 35: 256-261.
12. Shabana W, Bude R. Comparison between color doppler twinkling artifact and acoustic shadowing for renal calculus detection: an in vitro study. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35: 339-350.
13. Alan C, Koço lu H, Kosar S *et al*. Role of twinkling artifact in characterization of urinary calculi. *Actas Urol Esp* 2011; 35: 396-402.
14. Burge HJ, Middleton WD, McClellan BL, Hildebolt CF. Ureteral jets in healthy subjects and in patients with unilateral ureteral calculi: comparison with color Doppler US. *Radiology* 1991; 180: 437-442.
15. de Bessa J, Dénes FT, Chammas MC *et al*. Diagnostic accuracy of color Doppler sonographic study of the ureteric jets in evaluation of hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2008; 4: 113-117.
16. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986; 158:1-10.
17. Bosniak M. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology* 2005; 66: 484-488.
18. Ravine D, Gibson RN, Walker RG *et al*. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994; 343: 824-827.
19. Matsushima K, Frankel HL. Beyond focused assessment with sonography for trauma. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 606-612.
20. London GM. Ultrafiltration intensification for achievement of dry weight and hypertension control is not always the therapeutic gold standard. *J Nephrol* 2011; 24: 395-397.
21. Curatola G, Bolignano D, Rastelli S *et al*. Ultrafiltration intensification in hemodialysis patients improves hypertension but increases AV fistula complications and cardiovascular events. *J Nephrol* 2011; 24: 465-473.
22. Wang AY-M, Lai K-N. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 1726-1732.
23. Passauer J, Petrov H, Schleser A *et al*. Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 545-551.
24. Trezzi M, Torzillo D, Ceriani E *et al*. Lung ultrasonography for the assessment of rapid extravascular water variation: evidence from hemodialysis patients. *Intern Emerg Med* 2011; 18 (Epub ahead of print).

25. Natori H, Tamaki S, Kira S. Ultrasonographic evaluation of ventilatory effect on inferior vena caval configuration. *Am Rev Resp Dis* 1979; 9: 1-7.
26. Moreno FL. Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *Am J Cardiology* 1984; 53: 579-585.
27. Cheriex EC, Leunissen KM, Janssen JH *et al*. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of "dry weight" in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 563-568.
28. Tetsuka T, Ando Y, Ono S, Asano Y. Change in inferior vena caval diameter detected by ultrasonography during and after hemodialysis. *ASAIO J* 1995; 41: 105-110.
29. Chang ST, Chen CL, Chen CC, Hung KC. Clinical events occurrence and the changes of quality of life in chronic haemodialysis patients with dry weight determined by echocardiographic method. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 1101-1107.
30. Ishibe S, Peixoto AJ. Methods of assessment of volume status and intercompartmental fluid shifts in hemodialysis patients: implications in clinical practice. *Semin Dial* 2004; 17: 37-43.
31. Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S *et al*. Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of intravascular volume status in the outpatient hemodialysis clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 749-753.
32. CHARRA B. Fluid balance, dry weight, and blood pressure in dialysis. *Hemodial Int* 2006; 15: 1-11.
33. Lichtenstein D. Lung ultrasound in acute respiratory failure an introduction to the BLUE-protocol. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75: 313-317.
34. Noble VE, Murray AF, Capp R *et al*. Ultrasound assessment for extravascular lung water in patients undergoing hemodialysis. Time course for resolution. *Chest* 2009; 135: 1433-1439.
35. Parker T III, Hakim R, Nissenson AR *et al*. Dialysis at a crossroads: 50 years later. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 11: 1-5.
36. Baig SZ, Coats WC, Aggarwal KB, Alpert MA. Assessing cardiovascular disease in the dialysis patient. *Adv Perit Dial* 2009; 25: 147-154.
37. 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.
38. Vignon P, Mücke F, Bellec F *et al*. Basic critical care echocardiography: validation of a curriculum dedicated to noncardiologist residents. *Crit Care Med* 2011; 39: 636-642.
39. Weekes AJ, Tassone HM, Babcock A *et al*. Comparison of serial qualitative and quantitative assessments of caval index and left ventricular systolic function during early fluid resuscitation of hypotensive emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2011; 18: 912-921.
40. Breikreutz R, Price S. Focused echocardiographic evaluation in life support and peri-resuscitation of emergency patients: a prospective trial. *Resuscitation* 2010; 4: 1-8.
41. Breikreutz R, Uddin S, Steiger H, Ilper H *et al*. Focused echocardiography entry level: new concept of a 1-day training course. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75: 285-292.
42. Secko MA, Lazar JM, Saliccioli LA, Stone MB. Can junior emergency physicians use e-point septal separation to accurately estimate left ventricular function in acutely dyspneic patients? *Acad Emerg Med* 2011; 18: 1223-1226.
43. Kobal S, Trento L, Baharami S *et al*. Comparison of effectiveness of hand-carried ultrasound to bedside cardiovascular physical examination. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1002-1006.
44. Maecken T, Grau T. Ultrasound imaging in vascular access. *Crit Care Med* 2007; 35(Suppl): S178-S185.
45. Wilkin TD, Kraus MA, Lane KA, Trerotola SO. Internal jugular vein thrombosis associated with hemodialysis catheters. *Radiology* 2003; 228: 697-700.
46. Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(Suppl 1): S248-S273.
47. College's Committee on Perioperative Care. Statement on recommendations for uniform use of real-time ultrasound guidance for placement of central venous catheters. *Bull Am Coll Surg* 2008; 93: 35-36.
48. Hind D, Calvert N, McWilliams R *et al*. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 361.
49. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E *et al*. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2004; 100: 9-15.
50. Agricola E, Arbelot C, Blaivas M *et al*. Ultrasound performs better than radiographs. *Thorax* 2011; 66: 828-829.
51. Iversen P, Brun C. Aspiration biopsy of the kidney. 1951. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1778-1787; discussion 1778-1786.
52. Maya ID, Maddala P, Barker J, Allon M. Percutaneous renal biopsy: comparison of blind and real-time ultrasound-guided technique. *Semin in Dial* 2007; 20: 355-358.
53. Whittier WL, Korbet SM. Renal biopsy: update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 661-665.
54. Waldo B, Korbet SM, Freimanis MG, Lewis EJ. The value of post-biopsy ultrasound in predicting complications after percutaneous renal biopsy of native kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2433-2439.
55. Malovrh M. Strategy for the maximal use of native arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Sci World J* 2006; 14: 808-815.
56. Parmar J, Aslam M, Standfield N. Pre-operative radial arterial diameter predicts early failure of arteriovenous fistula (AVF) for haemodialysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 113-115.
57. Robbin M, Chamberlain N, Lockhart M. Hemodialysis arteriovenous fistula maturity: US evaluation 1. *Radiology* 2002; 225: 59-64.
58. Hoppmann RA, Rao VV, Poston MB *et al*. An integrated ultrasound curriculum (iUSC) for medical students: 4-year experience. *Crit Ultrasound J* 2011; 3: 1-12.
59. Raad I, Bodey GP Sr. Goal-directed ultrasonography in the intensive care unit: no more excuses! *Crit Care Med* 2011; 39: 875-876.
60. Melamed R, Sprengle MD, Ulstad VK *et al*. Assessment of left ventricular function by intensivists using hand-held echocardiography. *Chest* 2009; 135: 1416-1420.
61. Bishop PJ. Evolution of the stethoscope. *J R Soc Med* 1980; 73: 448-456.

## AVANÇOS DA ULTRASSONOGRAFIA PARA O NEFROLOGISTA

Frederico Araujo Lima Verde  
Emir Mendonça Lima Verde  
Francisco Agenor Araujo Lima Verde



### INTRODUÇÃO

A ultrassonografia (US) é um método de obtenção de imagem cuja aplicação em Medicina surgiu após a Segunda Guerra Mundial. Desde então vem sendo aperfeiçoada, e a introdução das técnicas do Doppler e do contraste com microbolhas delinearão novos horizontes no campo do diagnóstico. Em nefrologia, a US permite a detecção de massas, litíase e malformações do aparelho geniturinário, detecta estenoses arteriais e outras alterações vasculares, guia a punção de biópsias e de acessos venosos, auxilia a confecção de fístulas arteriovenosas (FAV) para hemodiálise e vigia suas complicações, permite a diferenciação de insuficiência renal aguda (LRA) de crônica (DRC) e colabora na investigação de hematuria.

Neste capítulo, serão abordados algumas das aplicações clínicas da US em Nefrologia, dando ênfase aos avanços recentes que auxiliam no diagnóstico e conduta na rotina diária do nefrologista.

### TÉCNICA DE AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA

Os rins são órgãos retroperitoneais que medem aproximadamente 9 a 12cm de comprimento; uma diferença maior que 2cm entre os rins direito e esquerdo deve ser considerada significativa e mais bem avaliada<sup>1</sup>. A técnica de exame deve ser realizada em decúbito dorsal, decúbito lateral esquerdo e direito, podendo ser complementada em alguns casos com decúbito ventral. Utilizam-se transdutores com frequências que variam de 2,5 a 5MHz, dependendo do biótipo do paciente. A ecogenicidade do parênquima deve ser comparada com a de órgãos próximos como fígado e baço<sup>1</sup>. É de extrema importância a

busca de lesões focais, podendo o examinador utilizar-se de alguns recursos, como o mapeamento Doppler e harmonia, para melhor esclarecimento<sup>2</sup>.

### LRA x DRC

Já é amplamente conhecido a utilidade da US na avaliação da insuficiência renal, auxiliando na diferenciação entre LRA e DRC. Embora poucas lesões sejam patognomônicas, pode-se inferir que rins diminuídos de tamanho têm perda de função. O mesmo não se pode dizer para aqueles de tamanho normal, pois muitas doenças como *diabetes mellitus* e aquelas com perdas rápidas de função renal podem levar à DRC e manter rins eutróficos por algum período<sup>3</sup>.

Outros fatores podem ajudar na diferenciação da insuficiência renal como a perda da diferenciação entre córtex e medula, embora muitas doenças agudas se manifestem com hiperecogenicidade cortical devido à inflamação, dificultando esta avaliação. O afinamento da camada cortical (< 1cm) é bastante sugestivo de perda de função, devendo esta medida ser uma média da mensuração em vários locais do rim devido a variações na sua conformação.

A utilização do Doppler permitiu grandes avanços, como o mapeamento em cores reduzido, mostrando hipovascularização e índice de resistência (IR) elevados, que sugerem doenças parenquimatosas. Este também possui utilidade na avaliação da LRA, auxiliando no diagnóstico diferencial entre necrose tubular aguda (NTA) e insuficiência pré-renal. Em 91% dos casos de NTA houve elevação dos IR parenquimatosos (normal < 0,75), contrapondo a LRA pré-renal que costuma



apresentar valores normais, exceto a síndrome hepatorenal, que possui IR elevado<sup>4,5</sup>. Estes índices também podem auxiliar na reposição volêmica em pacientes de terapia intensiva.

## NEFROLITÍASE

Certamente, a área onde a US é mais difundida é no diagnóstico de nefrolitíase, devido ao baixo custo, permitindo repetição do exame independentemente da função renal, sendo útil não apenas no diagnóstico de complicações como hidronefrose, mas também na localização de cálculos renais. A limitação maior deste método se dá no diagnóstico de cálculos menores que 3mm e no grande número de imagens que são diagnosticados erroneamente como cálculos renais, sendo necessário complementação com outros métodos como tomografia computadorizada (TC) e urografia excretora<sup>6</sup>.

Nos últimos anos muito se avançou com a utilização do modo Doppler colorido, não apenas em relação à vascularização como também no diagnóstico destes pequenos cálculos, que antes não eram detectados. A insonação de estruturas cálcicas no modo Doppler colorido com ganho elevado produz um artefato chamado *twinkling*, formando um mosaico de cores posterior ou imagem em cauda de cometa (Figs. 22.1 e 22.2), semelhante à sombra acústica, mas permitindo o diagnóstico de cálculos de até 1mm, com sensibilidade de 81% e especificidade de 100%

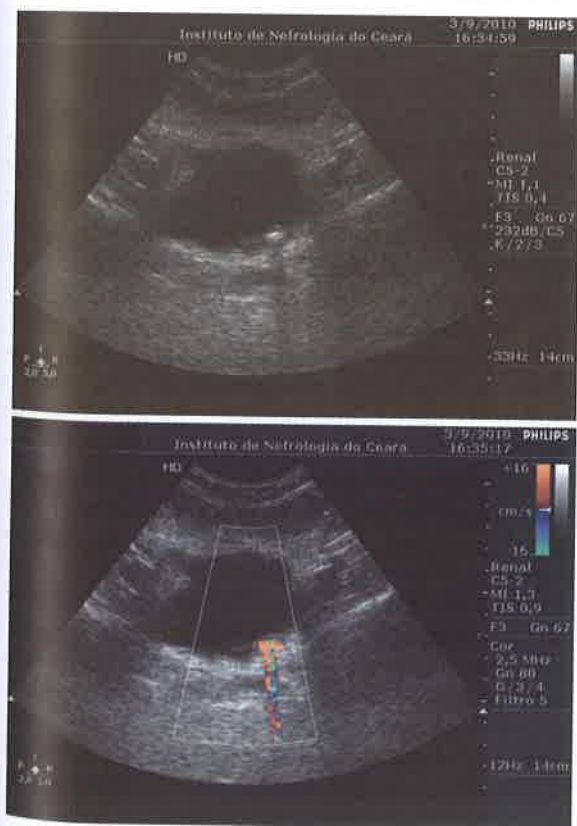


Figura 22.1 – Cálculo em JUV esquerda com sombra acústica posterior antes e após o uso do Doppler colorido mostrando o artefato *twinkling*.



Figura 22.2 – Cálculo renal < 3mm detectado pelo artefato *twinkling*.

no diagnóstico de cálculos renais<sup>7,8</sup>. Este recurso tem sido utilizado na detecção de cálculos muito pequenos e na dúvida diagnóstica de imagens maiores, mas que não produzem sombra acústica.

Cabe aqui mencionar a ocorrência de falsas hidronefroses, posto que uma das causas mais comuns deste erro diagnóstico é a repleção vesical. A US deve ser repetida após 10 minutos do esvaziamento da bexiga, quando a dilatação deverá ter desaparecido. Em se repetindo e não se encontrando uma causa obstrutiva deve-se reavaliar em outro momento, com bexiga vazia.

Outra importante utilização é na avaliação do parênquima renal de rins hidronefróticos, para avaliar a viabilidade e função do órgão e guiar a melhor decisão terapêutica, tendo em vista a recuperação da função ou alívio de sintomas e controle de infecções quando submetido à nefrectomia. É importante frisar que esta decisão é do nefrologista e do urologista, dispensando, em muitos casos, exames mais caros como a cintilografia renal.

O Doppler é de grande utilidade nesta área. Deve ser verificado:

- perviedade do sistema coletor com visualização dos jatos ureterais bilaterais<sup>9,10</sup> (Fig. 22.3);
- diagnóstico diferencial de pseudo-hidronefroses, como dilatações aneurismáticas;
- estudo da impedância das veias e artérias interlobulares, auxiliando no diagnóstico diferencial de cólica nefrética – um IR > 0,7 nas artérias interlobulares sugere uropatia obstrutiva verdadeira, com uma acurácia, sensibilidade e especificidade próximas a 90%<sup>11,12</sup>.

## VARIAÇÕES ANATÔMICAS, PSEUDOLESÕES RENAIIS E ANOMALIAS CONGÊNITAS

Algumas variações anatômicas podem simular massas renais e ser motivo de procura ao consultório do nefrologista. Cita-se a corcova de dromedário, que é o resul-



Figura 22.3 – Doppler colorido mostrando jato ureteral bilateral.



Figura 22.4 – Hipertrofia da coluna de Bertin simulando massa renal.

tado de uma adaptação fisiológica do rim esquerdo à superfície do baço, causando uma lobulação única em porção medial semelhante a uma corcova<sup>13</sup>.

A hipertrofia da coluna de Bertin é uma das variações mais comuns; caracterizada como um aumento da área de tecido cortical entre as pirâmides renais, pode simular tumor intrarrenal (Fig. 22.4). Esta diferenciação pode ser feita por esta ser de dimensões inferiores a 3cm, ter ecogenicidade semelhante a cortical, ausência de abaulamento da superfície renal e, principalmente, quando se utiliza o mapeamento Doppler e este não mostra diferença ou distorção da vascularização na comparação da zona suspeita com o parênquima renal normal<sup>14</sup>.

Outras variações devem ser lembradas como a persistência da lobulação fetal, defeito juncional do parênquima, hipocogenicidade do seio renal e hipertrofia compensatória do rim vicariante.

Não são infrequentes as anomalias anatômicas. Anomalias de fusão como o rim “em ferradura”, onde os rins são unidos por um dos polos, não levam a comprometimento da função renal, mas sim a maior risco de formação de cálculos. Outro exemplo é o rim em bolo, onde ambos os rins estão completamente fundidos, podendo haver anomalias de ureter associadas, simulando uma grande massa renal.

Existem anomalias congênitas de número, sendo a agenesia renal unilateral a mais comum, estando comumente associadas a outras malformações do trato geniturinário como útero didelfo, agenesia uterina e útero bicorno. Rins supranumerários são raros.

As anomalias de tamanho e rotação também são frequentes. Embora a hipoplasia renal verdadeira seja rara, o mesmo não pode ser dito quando esta é secundária a episódios de refluxo vesicoureteral ou alterações vasculares renais. As anomalias de posição e rotação mais importantes são a ectopia renal, onde 50% destes rins possuem função diminuída, e defeitos de rotação, não causando problemas maiores, exceto a possibilidade de hidronefroses discretas devido à compressão extrínseca de ureter<sup>15</sup>.

## LESÕES CÍSTICAS RENAIS

O cisto simples é a lesão renal mais prevalente. Suas características são limites bem precisos, parede imperceptível, conteúdo anecoico com reforço acústico posterior<sup>16</sup>. Diante de sua benignidade, nenhuma propedêutica complementar é necessária. Entretanto, dependendo do grau de complexidade do cisto, é necessário complementação diagnóstica com TC ou ressonância magnética (RM) devido à possibilidade de esta lesão ser uma neoplasia maligna.

Com o propósito de estratificar o risco da lesão cística, foi criada a classificação de Bosniak<sup>17</sup>. Esta foi originalmente definida para ser utilizada em TC, sendo extrapolada para classificação de lesões císticas através da US. O cisto simples é classificado como Bosniak I, não tendo risco de neoplasia maligna quando corretamente caracterizado. As lesões Bosniak II são cistos complexos, com septações finas ou calcificações lineares. Na maioria dos casos, esta complexidade deve-se a presença de hemorragia, proteínas ou coloide, sendo estas lesões benignas<sup>18</sup>. Há o subtipo IIF que são cistos com maior número de septações ou paredes minimamente espessadas, porém regulares, e calcificações espessas ou nodulares, implicando risco de malignidade de aproximadamente 5%. Neste subtipo, a complexidade da lesão pode ser superestimada pela US<sup>19</sup>.

As lesões Bosniak III são lesões císticas indeterminadas, com espessamento parietal ou septações espessas e irregulares, com realce pelo contraste, sendo lesões malignas em 45 a 60% dos casos<sup>20</sup>. As lesões classificadas como Bosniak IV têm características tipicamente malignas, como espessamento parietal ou septal grosseiro e nodular, tecido sólido junto à parede ou septos, com risco de malignidade próximo a 100%. Alguns casos podem ser detectados por aumento focal do fluxo, ao utilizar-se o Doppler colorido<sup>21</sup>. Estas lesões malignas podem apresentar-se com aspecto cístico devido à presença de necrose, pois raramente sua apresentação original é cística<sup>22</sup>. Lesões Bosniak III e IV são indicações de nefrectomia.

A US também é de grande valia no acompanhamento de pacientes com doença policística renal autossômica dominante, que apresentam maior risco de litíases.

Em casos de pacientes com DRC e doença cística renal adquirida, a US destaca-se no rastreamento de lesões neoplásicas, pelo maior risco de desenvolvimento de carcinoma de células renais (CCR) em relação à população geral<sup>23</sup>. Um ponto que deve ser ressaltado é a diferenciação entre múltiplos cistos renais e hidronefrose, necessitando da realização de um exame mais minucioso, onde se percebe contiguidade entre as estruturas anecoicas, configurando uma dilatação pielocalicinal e não múltiplos cisto renais.

## LESÕES SÓLIDAS

Dentre as massas renais sólidas, aquela que implica pior prognóstico, maior letalidade, devendo ser considerada importante mesmo que em pequenas dimensões, é o CCR. Este é encontrado de forma incidental na maioria dos casos, não sendo acompanhado de sintomas. Corresponde a 3% das neoplasias malignas do adulto e é a causa direta de óbito em 40% dos pacientes<sup>24</sup>. O tamanho do tumor ao diagnóstico é um dos mais importantes fatores prognósticos, de grande utilidade na definição da terapêutica, podendo o paciente com lesão precoce ser submetido a cirurgias mais conservadoras, como a nefrectomia parcial, com maior preservação da função renal, importante aspecto na qualidade de vida<sup>25</sup>. Devido ao alto custo da TC e RM, a riscos importantes como fenômenos alérgicos ao contraste iodado e sua nefrototoxicidade, além da fibrose sistêmica nefrogênica causada pelo gadolínio em pacientes com IR, a US vem sendo o exame inicial na suspeita desta doença.

As características deste tumor variam bastante, podendo simular outras massas benignas e até variações anatômicas. A ecogenicidade do CCR pode variar desde hipoeicoico a hipereicoico, sendo o isoecoico o padrão mais comum, tornando-o um desafio diagnóstico em massas de pequeno tamanho. Para melhor elucidação destes casos, muito se tem avançado com novos recursos ultrassonográficos. A utilização do modo harmônico possibilita melhor definição das bordas da lesão e demonstração do conteúdo. O uso apropriado deste recurso possibilitou uma especificidade maior que 84% na avaliação de massas renais<sup>26</sup>. Além deste, é de grande valia a utilização do Doppler de energia e colorido, que mostra como principal característica a vascularização mista, penetrante e periférica do CCR (Fig. 22.5). Outro recurso surgido recentemente foi a utilização de contrastes com microbolhas associados ao Doppler colorido, permitindo melhor definição de vascularização, ajudando a diferenciar esses tumores de lesões benignas<sup>27</sup>. Este método permite avaliar qualitativamente o realce após sua infusão, que até poucos anos era exclusivo da TC e RM.

De acordo com um estudo espanhol, a maioria das massas renais sólidas achadas de forma acidental correspondem a angiomiolipomas. Em 85% dos casos, estes



Figura 22.5 – CCR de pequeno tamanho com sua vascularização característica ao Doppler colorido.

são massas arredondadas, hiperecogênicas, facilmente diferenciáveis do parênquima renal<sup>28</sup>. Neste mesmo estudo foi encontrado que a forma mais comum de distribuição da vascularização ao Doppler são sinais focais intratumorais, auxiliando na diferenciação do CCR.

O oncocitoma é um tumor renal benigno originado do epitélio tubular. Geralmente são assintomáticos e descobertos de forma incidental. Devido a esta neoplasia poder se apresentar de qualquer forma quanto à ecogenicidade, a RM é descrita como o melhor exame de imagem na definição de massas de menor tamanho<sup>29</sup>. Dentre os achados radiológicos que ajudam a diferenciar esta lesão dos CCR incluem-se: margens bem delimitadas, ausência de calcificação, hemorragia ou necrose e uma área hipoeicoica central estrelada devido à presença de cicatriz, característica deste tumor. Entretanto, estes achados também podem ser encontrados em outras lesões, sendo necessário estudo complementar com TC ou RM.

Outra massa renal que pode ter seu diagnóstico sugerido pela US é o linfoma. Este geralmente tem seu comprometimento renal associado a um acometimento sistêmico, devendo ser diferenciado de outras massas renais para definição da terapêutica. Quando acomete primariamente os rins, costuma apresentar-se como massas hipoeicoicas difusas bilaterais, sem invasão de veias renais<sup>30</sup>.



Diante dos riscos de hemorragia e multiplicação dos sítios de lesão, associado a avanços com TC e RM, muitos urologistas e ultrassonografistas são relutantes quanto à realização de biópsia de massas renais. Entretanto, estudos retrospectivos têm mostrado a segurança e acurácia deste procedimento em massas renais<sup>31</sup>. Dentre as indicações atualmente aceitas podem-se incluir: caracterização da lesão renal como CCR primário ou metástase em pacientes com malignidade extrarrenal, diagnóstico suspeito de linfoma, confirmação de CCR em pacientes debilitados com alto risco cirúrgico<sup>32</sup>.

## ALTERAÇÕES VASCULARES

Na avaliação de alterações vasculares, a utilização do Doppler torna-se imprescindível. Na utilização deste recurso podemos utilizar o modo colorido que mostrará diferença de cores, dependendo do sentido do fluxo, ou o modo espectral, onde podemos avaliar as medidas de velocidade e IR.

É importante entender como é avaliado o grau de estenose. Devido à hiperintensidade das cores no Doppler colorido, este acaba superestimando a área do vaso. Dessa forma, a maior parte do estudo é feita baseada nas velocidades do sangue no vaso. Quando há um estreitamento em um tubo que conduz líquido, como é a artéria, a velocidade do fluxo após a estenose será maior do que antes, devido a uma área menor para passar um mesmo volume. Dessa forma, no diagnóstico de estenose arterial teremos um aumento da velocidade, podendo ser utilizado no diagnóstico a velocidade do pico sistólico (VPS) ou a relação de velocidades entre vasos<sup>33</sup>.

A assimetria renal maior que 2cm em pacientes portadores de hipertensão arterial já levam à suspeita de hipertensão renovascular. O Doppler é o exame inicial nestes casos devido ao seu baixo custo e ausência de efeitos colaterais importantes. A VPS da artéria renal é normal quando abaixo 150cm/s. Deve-se suspeitar de uma estenose significativa quando este valor for superior ao normal. Devido à possibilidade de situações de elevada VPS na aorta e consequentemente nas renais, como nos casos de anemia ou tireotoxicose, utiliza-se a relação entre a VPS da artéria renal e da aorta abdominal. Razões de VPS renal/aorta  $> 3$  são sugestivas de estenoses hemodinamicamente significativas, sendo estimado o grau de estenose com o auxílio de tabelas. Deve-se complementar o exame com avaliação das artérias segmentares renais e avaliação da relação entre VPS segmentar/renal principal, sendo valor normal  $< 5$ <sup>34,35</sup>. É sempre importante avaliar a localização da estenose: a doença aterosclerótica é mais comum próximo ao óstio da aorta; a displasia fibromuscular mais distal.

Na presença de um Doppler alterado ou dúvida diagnóstica, deve-se realizar um exame com maior acurácia como a angioTC, angioRM ou arteriografia, tendo esta última a vantagem de ser diagnóstica e terapêutica. O Doppler de artérias renais é um exame demorado, que exige um preparo adequado e auxílio do paciente, mas quando realizado com a técnica correta possui sensibili-



Figura 22.6 – Doppler de amplitude mostrando vascularização renal normal.

dade próxima a 79% e especificidade de 93% no estudo de estenoses hemodinamicamente significativas nas artérias renais principais<sup>35</sup>.

Outra utilização do Doppler em Nefrologia se dá na suspeita diagnóstica de trombose de veia renal, geralmente associada a estados de síndrome nefrótica, doença falciforme, ganhando grande importância na rotina pediátrica. Malformações vasculares, como FAV idiopáticas ou secundárias a traumatismo ou biópsias, também podem ser bem avaliadas por este método, assim como isquemias arteriais. Ressalte-se ainda a utilização do Doppler na avaliação do traumatismo renal, quando este pode mostrar déficit de perfusão em áreas localizadas. A figura 22.6 mostra a perfusão de um rim normal.

## TRANSPLANTE RENAL

Talvez a área onde a US mais tem sido utilizada é na avaliação do rim transplantado, permitindo diagnóstico rápido de complicações pós-operatórias como hematomas, urinomas, linfocelos, coleções perirrenais. Permite também guiar procedimentos diagnósticos rotineiros como biópsias do enxerto e avaliação de complicações vasculares como trombozes arteriais, trombose de veias renais e estenose de artéria renal do enxerto, sendo esta última a complicação mais comum.

A US é um dos exames iniciais na piora da função renal do enxerto, permitindo excluir causas pós-renais, avaliar a perfusão do órgão através do Doppler colorido ou de amplitude, ajudando no diagnóstico de necrose tubular aguda (NTA), tornando-se as pirâmides renais mais hipocogênicas e a vascularização com IR e pulsatilidade elevados,  $> 0,8$  e  $> 1,5$ , respectivamente. Estes índices elevados também se encontram presentes nas rejeições agudas, quando teremos aumento do volume renal, com aumento da espessura do parênquima, perda da diferenciação corticomedular, discreto espessamento do sistema coletor com espessamento de paredes. Na dúvida diagnóstica entre nefrotoxicidade, rejeição aguda e NTA, faz-se necessário a realização de biópsia renal, sendo o histopatológico o padrão-ouro<sup>36,37</sup>.

## ACESSOS VASCULARES

A ultrassonografia vascular é o exame inicial e às vezes o único a ser solicitado na avaliação de vasos para confecção de FAV autólogas ou próteses, sendo útil no pré-operatório, podendo afirmar qual o melhor sítio a ser utilizado, as características dos vasos e potenciais fatores de não funcionamento como obstrução de grandes vasos e calibre insuficiente. O NKF-K/DOQI mostra que o mapeamento vascular pré-operatório aumenta a proporção de FAV em relação a outros acessos de diálise para pacientes renais crônicos, sendo também o método de escolha na detecção de disfunções do enxerto já estabelecido<sup>38</sup>.

Algumas avaliações têm que ser feitas em relação ao sistema venoso antes da confecção do acesso. Em nosso serviço, inicialmente avaliamos as grandes veias em busca de estenoses ou trombozes que inviabilizariam o funcionamento do acesso. Visando o bom funcionamento de uma FAV radiocefálica, a avaliação da rede venosa deve incluir a busca de colaterais que possam causar roubo de fluxo da FAV e a mensuração do diâmetro do vaso, cuja medida deve ter no mínimo 2mm sem aplicação de torniquete e 2,5mm com aplicação de torniquete. Um importante cuidado é não exercer grande pressão com o transdutor para que não colabem veias mais finas ou se altere a medida de seu diâmetro, medida esta sempre obtida em modo 2D sem auxílio do Doppler<sup>39</sup>.

A avaliação do sistema arterial deve ser feita avaliando o calibre do vaso, potenciais complicações como estenoses, calcificações, variações anatômicas, distensibilidade da parede e forma da onda espectral ao Doppler.

Daquelas, a mais importante antes de confeccionar a FAV é a avaliação da distensibilidade da parede arterial através de manobras. A tendência de toda artéria nutridora de FAV é aumentar seu diâmetro, mas isto depende de sua capacidade de distender. Para esta avaliação é feita a análise da onda espectral da artéria com a mão fechada por 2 minutos, que deve apresentar-se com alta resistência (onda trifásica). Em seguida, procede-se nova avaliação, desta vez com a mão aberta, quando a onda deve apresentar baixa resistência (mudar para onda bifásica), demonstrando a capacidade deste vaso de dilatar-se após o estresse hipóxico, o que sugere maior patência do enxerto a longo prazo. Outra forma de proceder a esta avaliação é utilizar a diferença de VPS durante a manobra, quanto maior a diferença, melhor a distensibilidade da parede arterial<sup>40</sup>.

No pós-operatório, a US pode ser utilizada para avaliação da maturação da FAV e suas complicações, principalmente trombose do acesso, edema do membro e síndrome de roubo. Em nosso serviço não utilizamos rotineiramente este método na avaliação da maturação do acesso, apenas quando há dúvidas ao exame físico. O Doppler possui programa específico para avaliar volume de fluxo do acesso, sendo este feito baseado na onda espectral e diâmetro do vaso. Diâmetro > 4mm, volume fluxo > 500mL/min e distância < 0,5cm são critérios que indicam boa maturidade do acesso. Este método também

é o inicial e muitas vezes suficiente para avaliar complicações como estenose do acesso, desvio de fluxo para colaterais, trombose, aneurisma, hiperfluxo, isquemia da mão, edema de extremidades e avaliação de próteses<sup>41</sup>.

A realização do Doppler antes da punção de acesso venoso central para cateter de hemodiálise tem mudado substancialmente o número de complicações e a taxa de insucesso<sup>38</sup>. Em nosso serviço utilizamos este recurso em todos os pacientes que já tiveram qualquer cateter central ou que tenham uma anatomia mais difícil. É avaliada a patência da veia, seu diâmetro (ideal > 5mm), posição anatômica e complementado com avaliação do Doppler colorido e padrão da onda venosa que deve variar com a respiração, sugerindo perviedade do trajeto. Nos pacientes de punção mais difícil, utilizamos a US para guiar a punção em tempo real.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A US é um método simples, sem efeitos adversos, de grande auxílio para o nefrologista no consultório, na hemodiálise e nos procedimentos cirúrgicos, e que nos últimos anos vem tornando-se mais acessível. É de suma importância que o residente de Nefrologia tenha contato com este método de imagem e suas técnicas, não apenas guiando procedimentos como biópsias renais, como também usufruindo de sua ampla utilidade em todos os campos da Nefrologia.

Nos últimos anos, através de novos avanços tecnológicos, houve grande aumento da especificidade deste método, em alguns casos podendo dispensar avaliação complementar. Muito tem evoluído a US, podendo, em um futuro próximo, dispensar métodos mais invasivos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM Practice guideline for the performance of an ultrasound examination of the abdomen and/or retroperitoneum. *J Ultrasound Med* 2008; 27: 319-326.
2. Françolin PC, Saito OC, Oliveira IRS, Cerri GG. Rim. In: Chamas MC, Cerri GG (eds). *Ultra-Sonografia Abdominal*, 2ª ed. Revinter: Rio de Janeiro, 2009, pp 400-479.
3. Huntington DK, Hill SC, Hill M. Sonographic manifestations of medical renal diseases. *Semin Ultrasound CT MR* 1991; 12: 290-307.
4. Colli A, Fraquelli M, Pometta R et al. Renovascular impedance and esophageal varices in patients with Child-Pugh Class A cirrhosis. *Radiology* 2001; 219: 712-715.
5. Platt JF, Rubin JH, Ellis JH. Acute renal failure: possible role of the duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology* 1991; 179: 419-423.
6. Karpovas L. *Avaliação diagnóstica de litase urinária: investigação comparativa entre radiologia convencional, ultra-sonografia e tomografia computadorizada helicoidal*. Tese de Doutorado. São Paulo/ FMUSP, 1999.
7. Lee JY, Kim SH, Cho JY et al. Color and Power Doppler twinkling artifacts from urinary stones: clinical observations and phantom studies. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1441-1445.
8. Rahmouin A, Bargoïn R, Herment A et al. Color Doppler twinkling artifact in hyperechoic regions. *Radiology* 1995; 11: 523-531.
9. Platt JF. Doppler Ultrasound of the Kidney. *Semin Ultrasound CT MR* 1997; 18: 22-32.



10. Tamm EP, Silverman PM, Shuman WP. Evaluation of the patient with flank pain and possible ureteral calculus. *Radiology* 2003; 228: 319-329.
11. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH *et al.* Duplex Doppler US of the kidney: differentiation of obstructive from nonobstructive dilatation. *Radiology* 1989; 171: 515-517.
12. Rodgers PM, Bates JA, Irving HC. Intrarenal Doppler ultrasound studies in normal and acutely obstructed kidneys. *Br J Radiol* 1992; 65: 207-212.
13. Paspulati RM, Bhatt S. Sonography in benign and malignant renal masses. *Radiol Clin North Am* 2006; 44: 787-803.
14. Lafortune M, Constantin A, Brenton G *et al.* Sonography of hypertrophied column of Bertin. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 146: 53-56.
15. Nino-Murcia M, deVries PA, Friedland GW. Congenital anomalies of the kidney. In: Pollack HM, McClellan BL. *Clinical Urography*, 2<sup>nd</sup> ed. Saunders: Philadelphia, 2000, pp 690-763.
16. Pollack HM, Banner MP, Arger PH *et al.* The accuracy of gray-scale renal ultrasonography in differentiating cystic neoplasms from benign cysts. *Radiology* 1982; 143: 741-745.
17. Bosniak, MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986; 158: 1-10.
18. Kawashima A, Goldman SM, Sandler CM. The indeterminate renal mass. *Radiol Clin North Am* 1996; 34: 997-1015.
19. Curry NS, Cochran ST, Bissada NK. Cystic renal masses: accurate Bosniak classification requires adequate renal CT. *AJR Am Roentgenol* 2000; 175: 339-342.
20. Harisinghani MG, Maher MM, Gervais DA *et al.* Incidence of malignancy in complex cystic renal masses (Bosniak category III): should image-guided biopsy precede surgery? *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 755-758.
21. Jinzaki M, Ohkuma K, Tanimoto A *et al.* Small solid renal lesions: usefulness of power Doppler US. *Radiology* 1998; 209: 543-550.
22. Hartman DS, Davis CJ, Johns T *et al.* Cystic renal cell carcinoma. *Urology* 1986; 28: 145-153.
23. Matson MA, Cohen EP. Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers. *Medicine* 1990; 69: 217-226.
24. Pantuck AJ, Zisman A, Rauch MK, Belldegrun A. Incidental renal tumours. *Urology* 2000; 56: 190-196.
25. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN. Outcome prediction for renal cell carcinoma: evaluation of prognostic factors for tumours divided according to histological subtype. *Pathology* 2007; 39: 459-465.
26. Schmidt T, Hohl C, Haage P *et al.* Diagnostic accuracy of phase-inversion tissue harmonic imaging versus fundamental B-mode sonography in the evaluation of focal lesions of the kidney. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1639-1647.
27. Pallwein L. Small renal masses: the value of contrast-enhanced color Doppler imaging. *BJU Int* 2007; 99: 579-585.
28. Mayayo SM, Navas GN, Rodriguez RR *et al.* Estudio ultrasonográfico de las masas renales de pequeño tamaño. *Arch Esp Urol* 2006; 59: 333-342.
29. De Carli P, Vidiri A, Lamanna L *et al.* Renal oncocytoma. Image diagnostics and therapeutic aspects. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19: 287-290.
30. Sheth S, Ali S, Fishman E. Imaging of renal lymphoma. Patterns of disease with pathologic correlation. *Radiographics* 2006; 26: 1151-1168.
31. Caoili EM, Bude RO, Higgins EJ *et al.* Evaluation of sonographically guided percutaneous core biopsy of renal masses. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 373-378.
32. Johnson PT, Nazarian LN, Feld RI *et al.* Sonographically guided renal mass biopsy: indications and efficacy. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 749-753.
33. Schäberle W (ed). *Ultrasonography in Vascular Diagnosis*. Springer: Berlin, 2005.
34. Soulez G, Oliva VL, Turpin S *et al.* Imaging of renovascular hypertension: respective values of renal scintigraphy, renal Doppler US, and MR angiography. *Radiographics* 2000; 20: 1355-1368.
35. Cobelli FD, Venturini M, Vanzulli A *et al.* Renal arterial stenosis: prospective comparison of Collor Doppler US and breath-hold three-dimensional, dynamic, gadolinium enhanced MR angiography. *Radiology* 2000; 214: 373-380.
36. Brown ED, Chen MYM, Wolfman NT *et al.* Complications of renal transplantation: evaluation with US and radionuclid imaging. *Radiographics* 2000; 20: 607-622.
37. Barker CF, Brayman KL, Markmann JF *et al.* Transplantation of abdominal organs. In Townsend CM, Harris JW (eds). *Sabiston Textbook of Surgery: the Biological Basis of Modern Surgical Practice*, 6<sup>th</sup> ed. W.B. Saunders: Philadelphia, 2001, pp 429-460.
38. NKF-K/DOQI. Clinical practice guideline for vascular access: update 2006. [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline\\_upHD\\_PD\\_VA/index.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline_upHD_PD_VA/index.htm)
39. Borges MAP (ed). *Ecografia Vascular com Doppler no Acesso para Hemodilise*. Ed Ser: Brasflia, 2009.
40. Wiese P, Eras J, Koch C *et al.* Colour Doppler ultrasound imaging of radial and ulnar artery development and flow contribution in arteriovenous fistulas (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: S729.
41. Robbin ML, Chamberlain NE, Lockhart ME *et al.* Hemodialysis arteriovenous fistular maturity: US evaluation. *Radiology* 2002; 225: 59-64.



TUBERCULOSE EM PACIENTES  
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA  
EM TRATAMENTO DIALÍTICO

**Doenças Infecciosas e o Rim**



## TUBERCULOSE ENTRE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO DIALÍTICO

Luiz Paulo José Marques  
Rosa Maria Portella Moreira  
Eugênio Pacelle Queiroz Madeira



### INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), de acometimento predominantemente pulmonar, embora em um terço dos casos possa haver envolvimento de outros órgãos. A forma extrapulmonar mais frequente é a pleural, com 30% dos casos associados à TB pulmonar ativa, seguida pela TB ganglionar<sup>1</sup>.

A TB persiste como um dos maiores desafios para a saúde pública no século XXI. Um terço da população mundial encontra-se infectada, 5 a 10% deles irão desenvolver a TB doença ou TB ativa durante a vida. Apesar das primeiras drogas antituberculose terem sido descobertas há mais de 60 anos, hoje a tuberculose ainda mata cerca de 1,7 milhão de pessoas por ano no mundo<sup>2</sup>. Em nosso meio, observamos alta incidência, intimamente ligada a baixas condições socioeconômicas e presença de imunodeficiência, principalmente secundária à infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV)<sup>3</sup>.

A resposta imunológica contra os patógenos intracelulares, como o *M. tuberculosis*, é determinada pelo tipo I das células T auxiliaadoras (CD4) com a participação da interleucina-12, resultando no aumento da produção do interferon gama<sup>3</sup>. Portanto, situações clínicas que acarretam diminuição da resposta imunológica, como aids, insuficiência renal crônica, diabetes, desnutrição e uso de drogas imunossupressoras, podem propiciar o desenvolvimento da TB<sup>4,5</sup>.

Na doença renal crônica terminal (DRCT) a uremia provoca alterações no sistema imunológico, levando a um estado de imunodeficiência moderada que torna os

pacientes mais suscetíveis à infecção. Essas alterações afetam principalmente a imunidade celular; encontramos diminuição da resposta das células CD4, possivelmente, devido à redução numérica dessas células, secundária ao decréscimo da resposta proliferativa dos linfócitos. Assim como nas funções granulocíticas, ocorre diminuição da atividade dos macrófagos, dificultando a apresentação dos antígenos às células T; déficit da interleucina-2; deficiência de linfócitos B periféricos; aumento da apoptose celular e persistente estado inflamatório dos monócitos, que podem ser causados tanto pela uremia como pela hemodiálise (HD)<sup>6-8</sup>.

Algumas das alterações imunológicas podem estar ligadas ao tratamento pela HD, por meio da interação da superfície dos capilares do filtro com o sistema complemento e as células sanguíneas do sistema imune. Também têm sido observadas a diminuição da capacidade fagocítica e bactericida, predispondo a infecções, principalmente as causadas por micobactérias, vírus e fungos, e resposta inadequada às vacinas que utilizam antígenos timodependentes, como as da gripe e da hepatite<sup>9-11</sup>.

Estima-se que 2 bilhões de pessoas em todo o mundo tenham infecção latente pelo *M. tuberculosis*. Apesar da grande importância deste enorme reservatório de doenças em potencial, as interações do *M. tuberculosis* com o hospedeiro humano que medeiam a latência clínica são em grande parte desconhecidas. Com os avanços da tecnologia, os conhecimentos sobre a patogênese e a resposta imunológica protetora à infecção com *M. tuberculosis* estão em constante crescimento. O *M. tuberculo-*

sis desenvolveu mecanismos de sobrevivência que permitem que ele permaneça em um estado clinicamente latente nos diferentes órgãos humanos durante décadas; tais mecanismos de biosobrevivência ainda não são completamente conhecidos<sup>12</sup>.

Tem sido demonstrado que alterações genéticas próprias dos indivíduos podem contribuir para a suscetibilidade do desenvolvimento de infecção pelo *M. tuberculosis*. Entre as variações genéticas que podem afetar essa suscetibilidade incluem-se a resistência natural associada às proteínas dos macrófagos, o receptor da vitamina D, a óxido nítrico sintetase e as vias do  $\gamma$ -interferon. Entretanto, a importância do efeito para a maioria dessas associações é apenas moderada e a possível influência cumulativa desses polimorfismos para o aumento da TB em populações diferentes permanece indefinida<sup>13</sup>.

As alterações imunológicas secundárias a DRCT e a hemodiálise crônica (HDc), associadas ao diabetes, à desnutrição e ao uso eventual de drogas imunossupressoras, assim como a deficiência de vitamina D e o hiperpartireoidismo<sup>14-17</sup>, frequentemente presente nos portadores de DRCT em tratamento substitutivo com HDc, podem alterar o equilíbrio relativo entre o *M. tuberculosis* e o organismo humano, propiciando a reativação de lesões antigas quiescentes ou a rápida progressão de infecções recentes, levando ao aumento da prevalência dessa enfermidade.

## EPIDEMIOLOGIA

A infecção pelo *M. tuberculosis* encontra-se intimamente ligada a pobreza, condições precárias de habitação em aglomerados urbanos e redução de recursos econômicos e sociais. Na segunda metade da década de 1980, em alguns países desenvolvidos como os USA e o Japão, com o progresso na ampliação do diagnóstico e do tratamento da TB, associado aos esforços de controle dessa doença em todo o mundo, acreditava-se que a TB estava controlada e em fase de erradicação<sup>3</sup>. Entretanto, a epidemia da infecção pelo HIV apontou uma realidade bastante diferente. Houve aumento no aparecimento de novos casos e o ressurgimento da TB doença nos países desenvolvidos, principalmente nas formas extrapulmonares<sup>18</sup>, associado ao desafio crescente da resistência às drogas e a outros fatores epidemiológicos importantes que cada vez mais contribuem para o aumento da epidemia<sup>19</sup>.

O número total estimado de casos incidentes de TB no mundo subiu para 9,4 milhões em 2009, mais do que em qualquer outro momento na história. Estima-se que as taxas de incidência de tuberculose em todo o mundo tenha atingido o pico em 2004 e diminuído a seguir a uma taxa de menos de 1% ao ano. No entanto, a incidência geral continua a aumentar, como resultado do rápido crescimento da população mundial<sup>2</sup>. O Brasil inclui-se entre os 22 países que concentram 80% dos casos TB em números absolutos no mundo e ocupa o 15º lugar nesse ranking<sup>19</sup>. A coinfeção do *M. tuberculosis* com o HIV encontra-se em taxas variáveis nos estados, sendo em torno de 8% a média nacional<sup>20</sup>.

Estima-se que mais de 50 milhões de brasileiros estejam infectados, com capacidade de desenvolver a TB sob várias formas. Aproximadamente 100 mil novos casos e 5 a 6 mil mortes são notificados por ano<sup>3</sup>. Dados do Ministério da Saúde em 2004 mostram incidência média nacional de TB ativa de 54,0/100.000. O Estado do Rio de Janeiro, dada as suas características sócio-habitacionais e a epidemia da aids, apresenta um coeficiente de incidência de 90,8/100.000 e mortalidade pela infecção de 7/100.000 dos portadores de TB. A tuberculose é a terceira causa de mortes por doenças infecciosas e a primeira entre pacientes com aids no Brasil<sup>20</sup>.

Nos países desenvolvidos, observa-se aumento significativo da incidência da TB ativa na população dos portadores de DRCT sob HDc, principalmente em grupos étnicos suscetíveis<sup>21,22</sup>. No estado da Califórnia nos EUA, por exemplo, onde a incidência de TB ativa na população geral é de 11,9/100.000, verifica-se incidência de 134/100.000 entre os pacientes renais crônicos<sup>23</sup>, enquanto na Espanha observa-se aumento de 35/100.000 na população geral, para 259/100.000 nos pacientes sob HDc<sup>24</sup>. Atenção especial também tem sido dispensada ao grupo de imigrantes que realizam HDc nesses países, por apresentarem maior incidência de TB ativa, principalmente os diabéticos<sup>25</sup>. Do mesmo modo, devemos estar atentos à alta capacidade de transmissão do *M. tuberculosis* a partir de um paciente em tratamento com HDc com TB pulmonar ativa uma clínica de HD<sup>26</sup>.

Nos países em desenvolvimento, onde encontramos alta incidência da infecção tuberculosa latente e da TB ativa, a DRCT é considerada um dos importantes fatores de risco para a infecção pelo *M. tuberculosis*, sendo encontrada alta incidência da doença TB entre os portadores de DRCT em HDc<sup>27-30</sup>. Em 1974 foi publicado um dos primeiros relatos que mostravam aumento da prevalência de TB ativa nos pacientes em diálise<sup>31</sup>. Posteriormente, vários estudos têm confirmado um risco de 6,9 a 52,5 vezes maior para os pacientes com DRCT em diálise, em comparação com a população<sup>32</sup>.

Para melhor avaliarmos a incidência de TB ativa nos portadores de DRCT em tratamento com HDc em nosso meio, estudamos 1.266 pacientes em 8 clínicas de hemodiálise de diferentes Municípios do Estado do Rio de Janeiro, local de alta incidência de TB, principalmente no Município do Rio de Janeiro<sup>20</sup>. Os portadores da infecção pelo HIV em HDc foram excluídos do estudo. O diagnóstico de TB ativa foi realizado em 30 (2,36%) dos pacientes renais, após o início da HDc como terapia substitutiva da função renal, com risco relativo de 19,68 vezes maior para desenvolvê-la, quando comparados com a população<sup>33</sup>.

## QUADRO CLÍNICO

Tem sido observada em praticamente todos os estudos que a instalação da TB ativa nos pacientes com DRCT em HDc é insidiosa, com o aparecimento de sintomas



inespecíficos, como febre, anorexia, perda de peso, fadiga e mal-estar<sup>23,34</sup>. A maioria desses sintomas confundem-se com aqueles usualmente encontrados nos pacientes urêmicos em tratamento dialítico, o que dificulta o diagnóstico.

Em uma revisão da literatura, Pin *et al* constataram a presença de febre na média de 72% dos casos (de 29 a 100%), mal-estar na média de 69% (29 a 100%), perda de peso na média de 69% (10 a 100%). Entretanto, os sintomas clássicos de tosse e hemoptóicos, frequentemente encontrados nos pacientes imunocompetentes com TB ativa, são incomuns nos pacientes em diálise crônica<sup>35</sup>. Por outro lado, devemos sempre suspeitar da presença de TB nos pacientes urêmicos que apresentem febre de origem desconhecida<sup>36</sup>.

Semelhante ao que tem sido descrito em outros grupos de pacientes com alterações funcionais do sistema imune<sup>37,38</sup>, a TB ativa apresenta-se de forma atípica nos pacientes urêmicos, com predomínio da forma extrapulmonar, principalmente nas formas ganglionar e pleural, podendo ocorrer em menor número em diversas localizações, como no peritônio, pericárdio, osso, cérebro, intestino, aparelho geniturinário, entre outras localizações<sup>30,32,39,40</sup>. A associação de sintomas inespecíficos com a frequente localização extrapulmonar constitui fator que contribui para o diagnóstico tardio da TB nos indivíduos com DRCT e em diálise.

A maioria dos diagnósticos de TB ativa, nos indivíduos com DRCT, é estabelecida nos primeiros 12 meses após o início da HDc<sup>30,41,42</sup>. Atribui-se essa maior incidência no primeiro ano de diálise ao mau estado geral e à desnutrição que a maioria dos pacientes apresenta quando iniciam a diálise, associados ao período em que a imunidade celular se encontra mais intensamente alterada pela uremia, o que pode propiciar a reativação da TB latente e a rápida progressão de infecções recentes.

Em nosso estudo<sup>33</sup>, a TB ativa foi diagnosticada em 2,36% dos portadores de DRCT secundária a diversas causas que realizavam HDc. Houve predomínio estatisticamente significativo ( $p < 0,03$ ) da TB extrapulmonar, encontrada em 19 (63,33%) dos pacientes, em comparação com a pulmonar, em 11 pacientes (36,66%). Dos 19 (63,33%) que tiveram acometimento extrapulmonar, constatamos: 10 (33,33%) pleural, 5 (16,66%) ganglionar, 2 (6,66%) do pericárdio, 1 (3,33%) intestinal e 1 (3,33%) de tecido subconjuntivo (Tabela 23.1). A biópsia foi o procedimento diagnóstico nesses 19 pacientes com TB extrapulmonar e na TB pulmonar confirmada pela presença do bacilo da tuberculose, sendo 9 casos no escarro e 2 no lavado brônquico.

Todos os pacientes com TB ativa apresentaram sintomas gerais inespecíficos, como a febre de origem indeterminada, que foi observada em 26 (86,6%), principalmente vespertina, perda de peso em 22 (73,3%) e fadiga em 20 (66,6%) (Tabela 23.1). Entretanto, observamos que, em nosso meio, a instalação da doença ocorreu mais tardiamente, em média  $37,5 \pm 32,3$  meses (2 a 117 meses) após o início do tratamento dialítico<sup>33</sup>.

Tabela 23.1 – Características clínicas dos pacientes com tuberculose.

Idade (anos)	46 ± 16,8
Homens/Mulheres	19/11
Média de duração da diálise (meses)	37,5 ± 32,2
Sintomas clínicos	
Dispneia	12 (40%)
Fadiga	20 (66,6%)
Febre	26 (86,6%)
Mal-estar	16 (53,3%)
Perda de peso	22 (73,3%)
Tosse	6 (20%)
Localização da tuberculose	
Pulmonar	11 (36,6%)
Extrapulmonar	19 (63,3%)
Pleura	10 (33,3%)
Linfonodos	5 (16,6%)
Pericárdio	2 (16,6%)
Intestino	1 (3,3%)
Tecido subconjuntivo	1 (3,3%)

Adaptado de Marques *et al*<sup>33</sup>.

## DIAGNÓSTICO

### TUBERCULOSE INFECCÃO

A utilização do PPD (extratos purificados derivados da proteína) para diagnóstico da infecção pelo *M. tuberculosis*, nos pacientes em tratamento dialítico, tem sido bastante questionada em razão da baixa sensibilidade induzida pelas alterações na imunologia celular secundárias à uremia e do baixo valor diagnóstico do PPD em áreas endêmicas com a realização rotineira da vacinação pelo bacilo de Calmette-Guérin (BCG) e da frequente exposição à infecção desde a infância<sup>43</sup>.

O teste-padrão do PPD consiste na administração intradérmica de 0,1 mL (5 unidades de tuberculina = UT) na face interna do antebraço. A reação é analisada após 48 a 72 horas; mede-se o diâmetro transverso da área endurecida e considera-se o teste negativo até 4mm, fraco reator de 5 a 9mm e forte reator com 10mm ou mais.

Em indivíduos imunodeprimidos e pacientes urêmicos tem sido utilizado o teste de PPD em 2 etapas, que consiste na aplicação de 5 UT; quando apresentam endurecido < 10 mm ministram-se 10 UT uma semana após, para proporcionar um efeito impulsionador (*the booster phenomenon*) para a conversão do teste tuberculínico, visando ao aumento da sensibilidade do teste<sup>44,45</sup>.

Recentemente foram desenvolvidos testes sorológicos de liberação do interferon  $\gamma$  (IGRAs), QuantiFERON-TB gold = QFT-G (Cellestis Inc., Valencia, CA, USA) e T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK),

que se baseiam na detecção de interferon- $\gamma$  liberado pelos linfócitos *T-helper* tipo 1 ativados, em resposta a duas proteínas codificadas por um segmento do genoma presente no *M. tuberculosis* (*early secretory antigenic target-6* = ESAT-6 e *culture filtrate protein-10* = CFP-10), mas ausente em todas as cepas de *Mycobacterium bovis* e na maioria das outras micobactérias não tuberculosas e no BCG, que têm-se mostrado promissores para detecção da TB infecção e doença<sup>46,47</sup>.

A detecção de antígenos específicos para o *M. tuberculosis* indica evidência direta de infecção; podem ser pesquisados em diversos líquidos corporais, como escarro, sangue, cerebrospinal, pleural, peritoneal, pericárdico, urina, e apresentam boas taxas de sensibilidade e especificidade. Nos pacientes urêmicos tem sido utilizada a lipoarabinomanam como antígeno-alvo específico para o *M. tuberculosis*, com a pesquisa por anticorpos monoclonais e policlonais (anti-LAM), com bons resultados para a detecção da TB infecção<sup>48</sup>.

A utilização dos testes sorológicos para detecção de interferon  $\gamma$  liberado pelos linfócitos T ativados (IGRAs), assim como a realização do PPD em 2 testes, associado ao teste anti-LAM, têm-se mostrado úteis para o diagnóstico da TB infecção nos portadores de DRCT em tratamento com HDc<sup>49-51</sup>.

## TUBERCULOSE ATIVA OU DOENÇA TUBERCULOSA

Para confirmar o diagnóstico de TB ativa nos pacientes com DRCT é necessária a demonstração da presença do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) na pesquisa direta de secreções ou líquidos corporais, como o escarro ou líquido pleural, ou no tecido obtido por biópsia, ou na cultura positiva para *M. tuberculosis* ou achados histopatológicos típicos de TB, como a presença de granuloma, geralmente associado à necrose de caseificação e infiltrado linfocitário de células multinucleadas (Fig. 23.1).

Geralmente iniciamos a investigação diagnóstica com a realização de PPD em 2 etapas e de radiografia do tórax, dado o grande número de casos encontrados de TB pleuropulmonar. A radiografia de tórax é de grande importância para a detecção de lesões pulmonares secundárias a TB e de derrame pleural. Outros exames radio-

lógicos mais recentes, como a tomografia computadorizada, também são úteis e aumentam a sensibilidade e a especificidade para os métodos radiológicos.

As lesões pulmonares secundárias à TB nos pacientes urêmicos costumam ser atípicas. Em nosso estudo, dos 11 pacientes com TB pulmonar encontramos lesões típicas pelos exames de imagem em apenas 2 (18,2%); um deles com a presença de caverna na tomografia computadorizada de tórax e o outro com lesão infiltrativa no ápice pulmonar direito à radiografia de tórax<sup>33</sup>.

Nos indivíduos com sintomas respiratórios utiliza-se o diagnóstico bacteriológico com a pesquisa do BAAR no escarro, que tem as vantagens de ser rápido, fácil e de baixo custo, permitindo o controle do tratamento. É seguida pela realização da cultura para tuberculose com teste de sensibilidade aos medicamentos, que apresenta alta sensibilidade, mas tem como desvantagem necessitar de um longo tempo, mais de 6 semanas, para a obtenção do resultado final. Nos 11 pacientes com diagnóstico de TB pulmonar ativa, constatamos a presença de BAAR, sendo 9 casos no escarro e 2 no lavado brônquico, que foram confirmados com cultura para o *M. tuberculosis* positiva<sup>33</sup>.

O desenvolvimento de técnicas de amplificação de DNA, tais como a reação em cadeia da polimerase (PCR), que permite a amplificação genética de material específico do *M. tuberculosis* em níveis detectáveis, tem-se mostrado muito útil para o diagnóstico da TB. Entretanto, a PCR não mostra sensibilidade ou especificidade maior que a cultura nos indivíduos com TB pulmonar. Mas sua utilização pode ser muito útil quando a pesquisa de BAAR na secreção pulmonar é negativa, uma vez que o diagnóstico de TB pode ser feito de 2 a 3 dias após a coleta do material<sup>52</sup>.

Devido à frequente apresentação extrapulmonar e à sintomatologia atípica que se confundem com os sintomas de uremia, um alto índice de suspeição de TB ativa é necessário nos pacientes com DRCT em HDc, para a indicação da realização de exames radiológicos mais completos, como a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética e procedimentos invasivos, como a colheita de líquido pleural, peritoneal ou pericárdico e a realização de biópsia ganglionar, pleural, pericárdica, hepática, entérica, de medula óssea ou outras, dependendo dos sinais e sintomas.

Podemos recorrer a outros testes diagnósticos, como a dosagem da atividade da adenosina desaminase (ADA) nos líquidos pleural, peritoneal e pericárdico, que têm demonstrado boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de TB<sup>53</sup>. A pesquisa de BAAR e a cultura para o *M. tuberculosis* nos líquidos das serosas e na urina, apesar da baixa sensibilidade, não devem ser desprezadas<sup>54</sup>.

Tem sido demonstrada a baixa positividade do PPD nos pacientes com TB ativa em HDc<sup>43</sup>. Encontramos positividade em apenas 5 (16,6%) dos 30 pacientes com TB ativa<sup>33</sup>. Entretanto, tem sido demonstrado que a utilização do teste do PPD em 2 etapas, provocando um efeito impulsionador para a conversão do teste tubercu-



Figura 23.1 – Lesão granulomatosa com necrose central em tecido renal (HE, 100x). Adaptado de Marques *et al*<sup>17</sup>.



línico, pode aumentar a sensibilidade do método e deve ser realizado, uma vez que constitui mais um fator que pode contribuir para o diagnóstico<sup>44,45</sup>.

A TB extrapulmonar representa um problema ainda maior para a realização do diagnóstico, uma vez que ocorre com pouca liberação de bacilos e pode estar presente em locais de difícil acesso. Esta combinação de situações dá origem a uma dificuldade na confirmação bacteriológica, o que implica a realização de procedimentos mais invasivos para a obtenção de material para estudo. A realização da PCR para identificação de partículas do DNA do *M. tuberculosis* contribui para o diagnóstico, uma vez que na TB extrapulmonar apenas 36% dos casos apresentam cultura positiva de tecido ou material colhido, após várias semanas. Tem sido demonstrado que a PCR apresenta maior sensibilidade do que a microscopia e a cultura, e pode facilitar as decisões terapêuticas<sup>55,56</sup>. Nos pacientes em tratamento com diálise peritoneal, a PCR tem sido utilizado principalmente para o diagnóstico rápido de TB peritoneal<sup>57</sup>.

Outros achados clínicos inespecíficos, como a presença de alterações do metabolismo da vitamina D, do que resultam altos níveis de cálcio sérico de 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, provavelmente devido à produção extrarrenal, pelos macrófagos ativadas na infecção ou na doença granulomatosa crônica, podem constituir indicadores úteis para a pesquisa diagnóstica de TB ativa nos pacientes com DRCT<sup>58,59</sup>.

A demora no diagnóstico e no início do tratamento da TB pode levar à deterioração do estado nutricional e à piora do quadro clínico, constituindo um fator prognóstico negativo. Frequentemente, muitos pacientes em HDc têm sido submetidos a tratamento sem diagnóstico definitivo, devido às dificuldades da realização do diagnóstico. No entanto, como o tratamento é longo, faz-se necessária a confirmação do diagnóstico, antes do início do tratamento. Muitos métodos têm sido utilizados para diagnosticar a TB ativa, incluindo a pesquisa de BAAR, cultura, reação em cadeia da polimerase (PCR), exames de imagem, exame histológico e vários procedimentos invasivos. No entanto, estas técnicas não têm contemplado as exigências clínicas, e o desenvolvimento de um novo método de diagnóstico rápido para a TB tem-se mostrado necessário.

Os recém-desenvolvidos testes IGRAs, que detectam o interferon  $\gamma$  liberado pelos linfócitos *T-helper* tipo 1 ativados em resposta a duas proteínas codificadas por um

segmento do genoma presente no *M. tuberculosis* (ESAT-6 e CFP-10), são ferramentas alternativas promissoras para o diagnóstico da TB latente e da TB ativa nos pacientes em diálise<sup>60</sup>. No entanto, o uso destes testes em pacientes imunocomprometidos, principalmente com TB pulmonar, é limitado e tem mostrado uma tendência a resultados indeterminados<sup>61</sup>.

Nos pacientes com DRCT em diálise, os IGRAs têm sido utilizados mais frequentemente para o diagnóstico de TB ativa, inclusive para a detecção de TB extrapulmonar, e os resultados indeterminados ou negativos podem ser usados para excluir a presença de TB ativa<sup>62</sup>. Um teste de liberação interferon  $\gamma$  positivo em pacientes com DRCT com alta suspeição diagnóstica de TB ativa, em que ainda não foi confirmada a presença do *M. tuberculosis* em secreções ou líquidos corporais ou tecidos obtidos por biópsia, pode ser uma ferramenta muito útil para orientar a decisão do início do tratamento.

## TRATAMENTO

O tratamento para TB ativa nos portadores de DRCT em tratamento substitutivo com HDc não difere do tratamento da TB nos pacientes imunocompetentes<sup>13</sup>. Na última década, devido ao aumento da resistência do *M. tuberculosis* em nosso meio, tem sido preconizado pela diretriz nacional do Ministério da Saúde o esquema RIPE (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol) para os primeiros dois meses seguidos de RI (Rifampicina, Isoniazida) por mais 4 meses para a maioria dos casos. Uma exceção a essa regra geral é a TB do sistema nervoso central que deve ser tratada por um ano<sup>63</sup>.

Entretanto, nos pacientes com insuficiência renal, principalmente os que são submetidos a HDc, a dose da medicação deve ser ajustada sempre que necessário (Tabela 23.2). Devemos estar atentos quanto ao potencial de remoção dessas drogas pelo tratamento dialítico utilizado e ter como conduta que todas as drogas tuberculostáticas devem ser ministradas após a sessão de hemodiálise, mesmo aquelas que não são dialisáveis<sup>64</sup>.

As drogas mais comumente utilizadas nos pacientes em HDc são: estreptomina, etambutol, isoniazida, pirazinamida, rifampicina e fluoquinolonas<sup>64</sup>. São consideradas drogas de 1ª linha etambutol, isoniazida, pirazinamida e rifampicina. Já as de 2ª linha são ciclosserina, etionamida, estreptomina e fluoquinolonas<sup>65</sup>.

Tabela 23.2 – Ajuste da dose dos tuberculostáticos na doença renal crônica.

Drogas	Função renal normal	ClCr > 50mL/min	ClCr de 10-50mL/min	ClCr < 10mL/min ou hemodiálise
Estreptomina	1g/24h	750mg/24h	750mg 3x/semana	750mg 3x/semana
Etambutol	15-25mg/kg/24h	15-25mg/kg/24h	15-25mg/kg 3x/semana	15-25mg/kg 3x/semana
Isoniazida	3-5mg/kg/24h	3-5mg/kg/24h	3-5mg/kg/24h	3-5mg/kg/24h
Pirazinamida	25-35mg/kg/24h	25-35mg/kg/24h	25-35mg/kg/24h	30mg/kg 3x/semana
Rifampicina	10mg/kg/24h (dose máxima 600mg/24h)	10mg/kg/24h	10mg/kg/24h	10mg/kg/24h

Adaptado de Vacher *et al*<sup>64</sup>.



Quando não pudermos administrar a rifampicina e a isoniazida, principalmente devido à presença de hepatopatias, nos pacientes em HDc a hepatite viral coexiste em considerável número deles, podemos utilizar estreptomomicina + etambutol ou pirazinamida, associadas ou não a outras drogas de 2ª linha<sup>64-66</sup>.

O prognóstico nos pacientes com DRCT que desenvolvem TB ativa é bom; geralmente, apresentam boa resposta ao tratamento com tuberculostáticos, com a mortalidade semelhante à da população geral<sup>65</sup> e podem receber transplante renal após 12 meses de tratamento<sup>36</sup>.

No grupo que estudamos, todos os pacientes foram tratados com o esquema terapêutico usualmente preconizado, com resposta adequada, sendo que apenas um paciente foi a óbito em decorrência da infecção pelo *M. tuberculosis*. Dois receberam transplante renal após o tratamento da doença. Isto demonstra que mesmo nos portadores de DRCT em HDc, que apresentam diminuição da resposta imune, o diagnóstico precoce associado ao início imediato do tratamento adequado e o compromisso do paciente com o tratamento são decisivos no prognóstico<sup>33</sup>.

## TUBERCULOSE INFECÇÃO OU TUBERCULOSE LATENTE

Tuberculose latente é o período entre o momento em que o bacilo se instala no organismo e o aparecimento de tuberculose ativa, proporcionando a oportunidade de se adotar medidas farmacológicas, como tratamento de TB latente. As pessoas infectadas com TB latente são assintomáticas, mas estão sob o risco de doença ativa. Por meio do teste cutâneo tuberculínico, o risco de ativação da tuberculose nos pacientes com infecção latente é em torno de 5 a 10% ao longo da vida, com aproximadamente metade dos casos ocorrendo no primeiro ou segundo ano após adquirir a infecção<sup>67</sup>. Estima-se que 2 bilhões de pessoas em todo o mundo tenham infecção latente pelo *M. tuberculosis* e que mais de 50 milhões de brasileiros estejam infectados, com capacidade de desenvolver a TB sob várias formas. A realização da pesquisa diagnóstica sistemática e o tratamento da TB latente nos portadores de DRCT em HDc em países em desenvolvimento, onde encontramos alta incidência de TB latente, devido à frequente exposição ao *M. tuberculosis* desde a infância, é bastante controversa e não tem sido preconizada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aidé MA. SOPTERJ. Pneumologia: aspectos práticos e atuais. Revinter: Rio de Janeiro; 2001, p.167-83.
- WHO. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. Geneva: World Health Organization, 2009. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009/update/tbu\\_9](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/update/tbu_9).
- Rosemberg J, Tarantino AB. Tuberculose. In Tarantino AB. *Doenças pulmonares*. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2002, pp. 294-380.
- Murray M. Epidemiology of tuberculosis. In Raviglione MC (ed). *Tuberculosis: the essential*, 4th ed. Informaa Healteave Respiratory Medicine Books: London, UK, 2009, pp 23-59.

- Bender BS, Curtis JL, Nagel JE *et al*. Analysis of immune status of hemodialyzed adults. *Kidney Int* 1984; 26: 436-442.
- Chatenoud L, Descamps-Latscha B. Immunological disturbances in uremia. In Massry SG, Glasscock RJ (eds). *Textbook of Nephrology*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia. 2001; pp.1433-1438.
- Girndt M, Sester U, Sester M *et al*. Impaired cellular immune function in patients with end stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2807-2810.
- Descamps-Latscha B, Chatenoud L. T cells and B cells in chronic renal failure. *Semin Nephrol* 1996; 16: 183-191.
- Rasksva J, Ghabrial L, Shea SM *et al*. T cells in patients undergoing chronic hemodialysis: mitogenic response. Suppressor activity in interleukin 2 production and receptor generation. *Diagnostic Immunol* 1986; 4: 209-216.
- Gutiérrez M, De Francisco AL, Sanz de Castro S *et al*. Interleukin-2 deficit in hemodialysis patients. Role of prostaglandins. *Ren Fail* 1992; 14: 563-569.
- Eley BS, Beatty DW. The basic immunology of tuberculosis. In Schaaf S, Zumla A, eds. *Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference*. Saunders: Philadelphia; 2009, pp. 75-86.
- Moller M, de Wit E, Hoal EG. Past, present and future directions in human genetic susceptibility to tuberculosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010; 58: 3-26.
- Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 737-746.
- Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 286-298.
- Chocano-Bedoya P, Ronnenberg AG. Vitamin D and tuberculosis. *Nutr Rev* 2009; 67: 289-292.
- Martins CT, Futata E, Jorgetti V, Duarte AJS. Restoration of impaired T-cell proliferation after parathyroidectomy in hemodialysis patients. *Nephron* 2000; 84: 224-227.
- Marques LPJ, Rioja LS, Oliveira CAB, Santos OR. AIDS-associated renal tuberculosis. *Nephron* 1996; 74: 701-704.
- Dye C, Williams BG. The population dynamics and control of tuberculosis. *Science* 2010; 328: 856-861.
- WHO. Global tuberculosis control. Geneva: World Health Organization, 2010. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069\\_eng](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng).
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Vigilância em Saúde, 2009. <http://www.saude.gov.br/svs>. Ministério da Saúde 2004. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Pneumologia Sanitária. Mimeo 22 p.
- Klote MM, Agodoa LY, Abbott KC. Risk factors for Mycobacterium tuberculosis in US chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3287-3292.
- Tuberculosis in compromised hosts. *Kekkaku* 2003; 78: 717-722.
- Ahmed AT, Karter AJ. Tuberculosis in California dialysis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 341-345.
- García-Leoni ME, Martín-Scapa C, Rodeño P *et al*. High incidence of tuberculosis in renal patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 283-285.
- Moore DA, Lightstone L, Javid B, Friedland JS. High rates of tuberculosis in end-stage renal failure: the impact of international migration. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 77-78.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis transmission in a renal dialysis center—Nevada, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 873-875.
- Zyga S, Tourouki G. Tuberculosis in haemodialysis: a problem making a comeback. *EDTNA ERCA J* 2006; 32: 176-178.
- Abdelrahman M, Sinha AK, Karkar A. Tuberculosis in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Hemodial Int* 2006; 10: 360-264.
- Dervisoglu E, Yilmaz A, Sengul E. The spectrum of tuberculosis in dialysis patients. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 1040-1044.
- Fuck FBS, Lopes RM, Marques LPJ *et al*. Prevalência da tuberculose nos pacientes portadores de insuficiência renal crônica em tratamento com hemodiálise crônica. *Pulmão RJ* 2004; 13: 147-150.

31. Pradhan RP, Katz LA, Nidus BD *et al*. Tuberculosis in dialysed patients. *JAMA* 1974; 229: 798-800.
32. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal diseases. *Sem Dial* 2003; 16: 38-44.
33. Marques LPJ, Rioja LS, Pacheco GGLC *et al*. Tuberculosis in hemodialysis patients in area of high incidence of *Mycobacterium tuberculosis* and human immunodeficiency virus infection. *Dial Transplant* 2008; 37: 486-490.
34. Erkok R, Dogan E, Sayarlioglu H *et al*. Tuberculosis in dialysis patients, single centre experience from an endemic area. *Int J Clin Pract* 2000; 58: 1115-1117.
35. Pien FD, Younoszai BG, Pien BC. Mycobacterial infections in patients with chronic renal disease. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 851-876.
36. Yuan FH, Guang LX, Zhao SJ. Clinical comparisons of 1498 chronic renal failure with and without tuberculosis. *Ren Fail* 2005; 27: 149-153.
37. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE. Tuberculosis in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 1544-1650.
38. Sayarlioglu M, Inanc M, Kamali S. Tuberculosis in Turkish patients with SLE: increase in extrapulmonary localization. *Lupus* 2004; 13: 274-278.
39. Cengiz K. Increase incidence of tuberculosis in patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 1996; 73: 421-424.
40. Malhotra KK, Parashar MK, Sharma RK *et al*. Tuberculosis in maintenance haemodialysis patients. Study from endemic area. *Postgrad Med J* 1981; 57: 492-498.
41. Al-Shoahib S, Scringeur EM, Shaerya F. Tuberculosis in active dialysis patients in Jeddah. *Am J Nephrol* 1999; 19: 34-37.
42. Chou KJ, Fang HC, Bai KJ *et al*. Tuberculosis in maintenance dialysis patients. *Nephron* 2001; 88: 138-143.
43. Shankar MSR, Aravindam AN, Sohail PM *et al*. The prevalence of tuberculin sensitivity and anergy in chronic renal failure in an endemic area. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2720-2724.
44. Cengiz K, Seker A. Boosted tuberculin skin testing in hemodialysis patients. *Am J Infect Control* 2006; 34: 383-387.
45. Dogan E, Erkok R, Sayarlioglu H, Uzun K. Tuberculin skin test results and the booster phenomenon in two-step tuberculin skin testing in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2005; 27: 425-8.
46. Pai M, Zwering A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177-184.
47. Kang YA, Lee HW, Hwang SS *et al*. Usefulness of whole-blood interferon- $\gamma$  assay and interferon- $\gamma$  enzyme-linked immunospot assay in the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Chest* 2007; 10: 1378-1381.
48. Eleftheriadis T, Tsiaga P, Antoniadi G *et al*. The value of serum antilipoarabinomannan antibody detection in the diagnosis of latent tuberculosis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 706-712.
49. Passalent L, Khan K, Richardson R *et al*. Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 68-73.
50. Visweswaran RK. What is the best way of screening hemodialysis patients for latent tuberculosis. *Nephrol* 2007; 3: 310-311.
51. Guillén MA, R. Palomar R, Arias M. Advances in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients receiving renal replacement therapy. *Nefrologia* 2011; 31: 137-141.
52. Scherer LC, Sperhake RD, Jarczewski C *et al*. Comparison of two laboratory-developed PCR methods for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Brazilian patients with and without HIV infection. *BMC Pulmonary Med* 2011; 11: 15-24.
53. Neves DD, Junior CTS, Preza PCA, Morisson P. Dosagem da atividade da adenosina deaminase. *Pulmão RJ* 2004; 13: 182-189.
54. Valdez L, Alvarez D, Valle JM, Pose A. Tuberculous pleurisy. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2017-2019.
55. Elorriaga GG, Osorno CG, Montes GC, Bonilla CG. Clinical usefulness of the nested polymerase chain reaction in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Salud Pub Mex* 2009; 59: 140-145.
56. Sharma M, Sethi S, Mishra AK *et al*. Efficacy of an in-house polymerase chain reaction assay for rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with tubercular lymphadenitis: comparison with fine needle aspiration cytology and conventional techniques. *Indian J Pathol Microbiol* 2010; 53: 714-717.
57. Dervisoglu E, Sayan M, Sengul E, Yilmaz A. Rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* peritonitis with real-time PCR in a peritoneal dialysis patient. *APMIS* 2006; 114: 656-658.
58. Peces R, Díaz Corte C. Association of hypercalcemia, elevated levels of calcitriol and tuberculosis in patients on hemodialysis. *Nefrologia* 2000; 20: 448-454.
59. Yonemura K, Ohtake T, Matsushima H *et al*. High ratio of 1,25-dihydroxyvitamin D3 to parathyroid hormone in serum of tuberculous patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2004; 62: 202-7.
60. Segal L, Covic A. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: current strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1114-1122.
61. Kobashi Y, Mouri K, Obase Y *et al*. Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test for immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2007; 30: 945-950.
62. Inoue T, Nakamura T, Katsuma A *et al*. The value of QuantiFERON \_ TB-Gold in the diagnosis of tuberculosis among dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2252-2257.
63. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on Tuberculosis. BTA Committee on Tuberculosis, BTA Guidelines on Tuberculosis Work Group. *J Bras Pneumol* 2009; 35: 1018-1048.
64. Vacher VL, Izzedine H, Deray G. Pharmacokinetic considerations in the treatment of tuberculosis in patients with renal failure. *Clin Pharmacokinet* 2006; 44: 221-235.
65. Malhotra KK. Treatment of TB in chronic renal failure, maintenance dialysis and renal transplant. *Indian J Nephrol* 2006; 22: 26-29.
66. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE. Treatment of TB. *Am J Resp Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-662.
67. Schluger NW, Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB. *Chest* 2010; 138: 1456-1463.

## TUBERCULOSE EM TRANSPLANTE RENAL: PROBLEMAS E DESAFIOS

Suzimar da Silveira Rioja  
Domenico Capone  
Hélio Ribeiro de Siqueira



### CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O desenvolvimento de novos imunossuppressores, a maior compreensão do processo de imunomodulação e a ampliação dos critérios de elegibilidade para receptores e doadores levaram ao aumento do número de transplantes (Tx) renais na última década. Entretanto, infecções continuam sendo a principal causa de morbimortalidade entre esses pacientes, em particular as respiratórias<sup>1-3</sup>. Isto se deve a um *estado de imunodepressão* – que inclui não somente a imunossupressão exógena, mas também a idade do paciente, o tipo de Tx, a presença de comorbidades (diabetes, alcoolismo, hepatopatia crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica e disfunção do enxerto) e a exposição a patógenos particulares, capazes de interferir na imunidade celular e humoral (HBV, HCV, HIV, CMV, EBV) – que é impossível de ser pontualmente mensurado.

O *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) infecta um terço da população mundial e tem preferência pelos mais pobres e por imunodeprimidos. Uma em cada 10 pessoas por ele infectadas apresentará doença ativa em algum período da vida – em publicação recente, foram registrados 9,4 milhões de novos casos, no mundo, e constatou-se que 1,8 milhão de indivíduos foi a óbito, o que representa 4.500 mortes/dia<sup>4</sup>. O Brasil ocupa, atualmente, a 19ª posição no *ranking* dos 22 países com maior projeção de incidência de tuberculose (TB)<sup>5</sup>, hoje em dia estimada em 38,3:100 mil habitantes, e aqui a mortalidade pela doença atinge a cifra de 2,5:100 mil habitantes. Porto Alegre é a capital com o maior número de casos (117:100 mil), considerados os notificados, e o Rio de Janeiro é o estado recordista<sup>6</sup>, com 73,8:100 mil habi-

tantes (mortalidade de 5,4:100 mil), número que sobe para 98:100 mil na capital e que é triplicado nas comunidades mais carentes<sup>7</sup>.

O problema se agrava entre transplantados porque neste grupo: 1. estima-se que o risco de desenvolver TB seja 24-70 vezes maior do que na população geral<sup>8-10</sup>; 2. os que residem em áreas endêmicas têm mais risco de adquirir a doença<sup>8,11</sup>; 3. o percentual das formas extrapulmonares e disseminadas é elevado<sup>12</sup>; 4. o diagnóstico pode ser retardado em razão da pobreza ou ausência da sintomatologia<sup>13</sup> e de resultados negativos em teste de sensibilidade à tuberculina (TST/PPD) e cultura de escarro, a despeito da presença de doença ativa<sup>8,9</sup>; 5. há maior possibilidade de adquirir doença provocada por cepas multirresistentes (TBMR) a, pelo menos, isoniazida (INH) e rifampicina (RIF), os dois principais medicamentos utilizados, universalmente, para tratamento da doença; ou por cepas super-resistentes (TB-XDR), caracterizadas por resistência a, pelo menos, INH, RIF, uma quinolona e uma droga injetável de segunda linha (canamicina, amicacina ou capreomicina); 6. a mortalidade pela doença é muito elevada<sup>8,14</sup>.

### IMUNOPATOGENIA: PAPEL DOS LINFÓCITOS T-CD4, DO IFN- $\gamma$ E DO TNF- $\alpha$

Em países de alta prevalência de TB, a primeira infecção pelo MTB “selvagem” – *primoinfecção* – ocorre na primeira infância. Os bacilos inalados atingem os alvéolos e formam um processo pneumônico, geralmente localizado na base ou terço médio (*polo pulmonar*). Em seguida, migram por via linfática até os gânglios hilares que



umentam de tamanho (*polo ganglionar*). Juntos, os dois polos caracterizam o *complexo primário*. Por via linfática os bacilos atingem o ducto torácico, a veia cava superior e disseminam-se pelo organismo. Na maioria das vezes, o *complexo primário* resolve-se espontaneamente, deixando a marca da imunidade representada pela reação ao teste de Mantoux (PPD forte reator). No entanto, pode ocorrer de bacilos viáveis permanecerem quiescentes em diversas partes do organismo, caracterizando a TB latente<sup>15</sup>.

Em adultos, os bacilos inalados e presentes nos alvéolos são fagocitados pelos macrófagos pulmonares e passam a multiplicar-se livremente nos fagossomos, destroem progressivamente os macrófagos, produzindo um processo pneumônico inicialmente local. As células dendríticas pulmonares recebem informação dos macrófagos e apresentam os antígenos bacilares aos linfócitos TCD4 que passam a ser continuamente ativados (TCD4+), proliferam-se e começam a recrutar monócitos e macrófagos da corrente sanguínea. Os linfócitos ativados liberam citocinas – interferon gama (IFN- $\gamma$ ), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), IL-2 e IL-12 – que ativam os macrófagos, tornando-os capazes de destruir os bacilos em seu interior. Células TCD8 citolíticas e células NK (*natural killer*) também são ativadas com a finalidade de destruir os macrófagos que mantêm a proliferação bacilar em seu interior, para que novos macrófagos englobem e destruam os bacilos. Pela ação do TNF- $\alpha$  forma-se o granuloma, constituído principalmente por células epitelioides, células gigantes, bacilos mortos e viáveis e necrose de caseificação, que pode cicatrizar mantendo bacilos latentes em seu interior ou necrosar, sendo os bacilos eliminados com a tosse (escarro BAAR positivo) ou disseminados para outras regiões dos pulmões (resposta Th1). A presença de oxigênio livre na cavidade que se forma intensifica a proliferação dos bacilos em suas paredes. A resposta Th2, com liberação de IL-4, 5 e 10 pelos linfócitos, tende a propiciar a progressão da TB<sup>16</sup>.

## TUBERCULOSE LATENTE: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Das possíveis ilações sobre o que até aqui foi exposto, a primeira diz respeito à necessidade de diagnóstico e tratamento (antes referido como quimioprofilaxia) da TB latente (que se define como a presença de resposta imune celular específica sem evidência de doença ativa) na fase pré-transplante, medida capaz de prevenir a evolução para doença ativa em indivíduos que irão ser submetidos à imunossupressão, em cerca de 90% dos casos<sup>17</sup>.

Assim sendo, de rotina, em nosso Serviço, candidatos ao Tx renal intervivos (receptores e doadores) são inicialmente submetidos à consulta de enfermagem, na qual são avaliadas a adequação dos cuidados pessoais, as condições de moradia, a situação de saúde dos que com eles compartilham a habitação e a existência de risco ocupacional. Inventário de doenças infecciosas e trata-

mentos progressos é feito e, quando disponível, o resultado do PPD prévio é anotado. Atualização das vacinas é providenciada e todos são submetidos ao teste cutâneo e à radiografia de tórax. Se o resultado inicial é negativo, o PPD é repetido no intervalo de duas semanas, procurando-se, assim, excluir os resultados falso-negativos passíveis de ocorrer em indivíduos com exposição remota ao MTB.

Candidatos que apresentam PPD positivo ( $\geq 5$ mm) ou que evidências radiológicas de doença prévia (lesões fibronodulares apicais, nódulo solitário calcificado ou espessamento pleural), se não foram tratados ou se fizeram tratamento incompleto, são referenciados para receber INH. Outras indicações para tratamento incluem: 1. pacientes PPD negativo que relatam contato recente com indivíduos bacilíferos, mesmo se não tiverem indícios clínicos, radiológicos ou bacteriológicos de doença, dado que o risco de infecção *de novo* pode ser de 50% ou maior<sup>18</sup> (o teste pode ter sido negativo se realizado em situação de doença muito recente, quando a hipersensibilidade ainda não foi desenvolvida); 2. pacientes em que houve conversão do PPD, de negativo para positivo, nos dois últimos anos.

No caso dos que estão em fila de espera e foram tratados para TB latente por ser PPD positivo, mas relatam nova exposição potencial, a radiografia de tórax é revista e a necessidade de repetição da INH é considerada. Como não dispomos de informação de PPD em doadores falecidos, história de doença progressiva ou exposição ao MTB nos dois últimos anos deve ser coletada junto aos familiares – órgãos de doadores com doença ativa não devem ser considerados para transplante.

Candidatos ao transplante intervivos (receptor e doador) devem completar o tratamento antes de serem liberados para o transplante. No caso dos que estão em fila de espera para o transplante com doador falecido, o procedimento pode ser liberado desde que já estejam em uso da medicação e a terapia deve ser continuada até ser completada (clínicos e imunobiologistas devem, todavia, estar alertas para a possibilidade de moléculas livres de INH recobrirem a parede externa das células do receptor e formarem imunocomplexos, resultando em *cross-match* por CDC – citotoxicidade dependente de complemento – falso-positivo<sup>22</sup>). Se a TB latente não foi tratada antes do Tx, essa providência deve ser imediata à realização do procedimento. Também recomendamos INH para pacientes já transplantados que têm contato com doença ativa sem realizar nenhuma investigação.

A despeito de controvérsias, dados demonstram baixo risco de hepatotoxicidade provocada pela INH, se não há doença hepática subjacente grave<sup>19,20</sup>, investigação que, em princípio, é feita em todo potencial receptor de transplante. O tratamento *standard* é feito com 5mg/kg/dia (máximo de 300mg), em adultos, por 9 meses, conforme recomendação da AST – *American Society of Transplantation*<sup>18</sup>. Regimes que empregam rifampicina por 4 a 6 meses não são recomendados para esta população. As enzimas ALT (*alanina aminotransferase*), AST

(*aspartato aminotransferase*) e as bilirrubinas devem ser aferidas antes do início da terapia e monitoradas a cada 15 dias nas primeiras 6 semanas de tratamento e, a seguir, mensalmente. Elevações da ordem de 1,5-3 vezes o valor normal são relativamente comuns durante os primeiros meses de uso da droga e não requerem imediata descontinuação. Se a INH não for, todavia, tolerada (elevação das transaminases acima de 5 vezes ou icterícia), regimes alternativos, com etambutol e levofloxacino ou ofloxacino, devem ser considerados em indivíduos com risco elevado, segundo orientação do GESITRA – *Group for the Study of Infection in Transplant Recipients of the Spanish Society of Infectious Diseases*<sup>21</sup>. Se também o regime alternativo não puder ser feito, cuidadoso seguimento clínico deve ser promovido e pronta investigação para TB realizada, se surgirem febre ou sintomas respiratórios. Pridoxina, na dose de 25-50mg/dia, deve ser administrada concomitantemente à INH, considerando que pacientes transplantados estarão sob risco de neurotoxicidade dos inibidores de calcineurina (principalmente se em uso de tacrolimus – TAC).

### PPD OU IGRAS?

O teste PPD é o exame mais facilmente disponível para identificar indivíduos infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Todavia, sabe-se, de longa data, que ele apresenta baixas sensibilidade e especificidade, o que resulta em testes falso-positivos e falso-negativos. Vacinação com BCG pode ter impacto sobre seu resultado (por mais de 15 anos, segundo alguns autores<sup>23</sup>) e, por essa razão, ele não é recomendado por alguns *guidelines*<sup>24</sup>, sob o argumento de que casos falso-positivos da doença seriam desnecessariamente tratados, enquanto outros orientam a se ignorar o efeito da vacinação sobre seu resultado<sup>25</sup>, sendo essa a opção que adotamos em nosso Serviço por considerarmos que seja a mais adequada à elevadíssima incidência da doença em nosso meio. Por outro lado, o prejuízo da resposta imune mediada por células, próprio de crianças menores de 5 anos de idade, co-infectados por HIV, dos que apresentam insuficiência renal crônica, dos que estão em uso continuado de corticoides ou anti-TNF- $\alpha$  e de pacientes submetidos a transplante de órgãos, concorre para resultados falso-negativos.

Como o problema se deve ao fato de que, na composição do PPD, mais de 200 antígenos são compartilhados entre bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. microti*, *M. africanum*, *M. bovis*) e micobactérias não tuberculose, no início dos anos 1990 novo método diagnóstico, que se baseia na quantificação do IFN- $\gamma$  liberado por linfócitos previamente sensibilizados pela presença do MTB no organismo, foi desenvolvido (IGRA – *Interferon Gamma Release Assay*), buscando o diagnóstico mais rápido e confiável da TB. Dois são os exames atualmente, disponíveis (terceira geração do método): o Quantiferon-TB Gold In-Tube (QTF-GIT) e o T.SPOT.TB.

O QTF-GIT utiliza peptídeos sintéticos – ESAT-6 (*early secretory antigen target*), CFP-10 (*culture filtrate protein*) e TB.7 –, extraídos de um segmento do genoma do MTB conhecido como *region of difference 1* que não está presente na maioria das micobactérias não tuberculose. Assim sendo, não se espera reação cruzada com a vacina BCG (apenas as micobactérias *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. gastrii*, *M. azulgai* e *M. flavescens* são capazes de produzi-la e, dentre estas, apenas o *M. kansasii*, uma micobactéria não TB pouco comum, é capaz de produzir doença pulmonar). A técnica usa uma amostra de sangue total que é distribuída em três tubos: o primeiro contém os antígenos sintéticos, o segundo é o controle negativo, e o terceiro, o positivo. Os tubos são incubados por 16 horas e, em seguida, o nível de IFN- $\gamma$  no sobrenadante é medido em um leitor de ELISA. O T.SPOT.TB utiliza apenas dois antígenos – o ESAT-6 e o CFP-10 –, aos quais é adicionado o sangue dos pacientes. Após a incubação, os linfócitos com IFN- $\gamma$  são identificados por imunofluorescência e contados como *spots*, em um leitor óptico. O resultado será positivo ou negativo conforme o número de linfócitos produtores de IFN- $\gamma$ <sup>26</sup>.

Desde a primeira geração do método, sugeriu-se que as duas técnicas seriam, em princípio, superiores ao PPD para o diagnóstico da TB latente, no que diz respeito à sensibilidade, em indivíduos imunocompetentes<sup>27,28</sup>. Ela também foi testada em pacientes imunocomprometidos: um estudo duplo-cego realizado em 293 crianças africanas (menores de 3 anos de idade, inclusive) suspeitas de apresentarem TB e infecção pelo HIV e em condições de subnutrição demonstrou maior sensibilidade do IGRA em relação ao PPD<sup>29</sup>. Um segundo estudo, também com crianças, apontou, todavia, para resultado indeterminado em 17% dos casos<sup>30</sup>. Resultados indeterminados foram, ainda, significativamente correlacionados com baixa contagem CD4<sup>31</sup> e com a existência de fatores de risco para imunossupressão<sup>32,33</sup>.

Estudos iniciais realizados em indivíduos imunocompetentes e vacinados com BCG mostraram especificidade de 100% para os IGRAS, muito maior do que a atribuída ao PPD, que é dita ser de 35%<sup>34,35</sup>. Outros relatos mostraram que o exame foi positivo em somente 4% de 99 adultos de baixo risco, a maior parte deles (90%) com cicatriz de BCG, índice muito menor do que o de 51% encontrado com o PPD<sup>28,36</sup>.

Alguns outros estudos propõem superioridade do T.SPOT.TB sobre o QuantiFERON-TB Gold<sup>32,37</sup>, mas a conclusão que pudemos tirar da revisão que fizemos da literatura foi que a falta de definição de um *cut-off* ideal ainda impede conclusões definitivas a respeito da vantagem desses dois exames, seja para determinar seu valor preditivo para o risco de progressão da doença nos que apresentam resultados positivos, seja para o diagnóstico da TB latente ou ativa, sobretudo em pacientes imunossuprimidos, e outros de alto risco, sendo necessária a realização de mais estudos nessas populações, sobretudo os longitudinais<sup>38-41</sup>.



## IMUNOSSUPRESSÃO E PROGRESSÃO DA DOENÇA

Pacientes transplantados apresentam estado de imunodeficiência – que afeta, primariamente, a imunidade celular e inclui redução na resposta dos linfócitos (baixa concentração de células TCD4+), déficit de IL-2 e linfócitos B e aumento da apoptose – que os torna mais suscetíveis a infecções. Neste sentido, cabe lembrar que vários são os relatos na literatura que demonstram causa e efeito entre a utilização de imunossupressores e incidência aumentada de infecções. O anticorpo monoclonal anticélula T (OKT3) e anticorpos policlonais – globulina antilinfocítica (ALG) ou globulina antitimócito (ATG) – têm, como ação final, a lise celular mediada por complemento, o sequestro de células T opsonizadas pelo sistema reticuloendotelial e a modulação dos receptores de superfície dos linfócitos que permanecem na circulação, mas com função bloqueada. Por isso seu emprego deve ser muito bem fundamentado. Corticosteroides têm poder de inibir a cascata de ativação de células T e a ação de macrófagos, levando ao prejuízo da imunidade celular. Essas drogas mascaram processos inflamatórios agudos e comprometem a produção de anticorpos, efeitos que parecem ser dose-dependente, sem que, todavia, esteja determinada qual seria a dose mínima capaz de não afetar a função imune (em nosso Serviço, faz-se redução acelerada da dose de prednisona em pacientes de baixo risco imunológico, o que é determinado pela condição de primeiro transplante, raça branca, baixo número de *mismatches*, baixa reatividade contra painel de linfócitos – PRA –, tempo de isquemia fria reduzido e ausência de episódio de rejeição aguda precoce.) A azatioprina (AZA) inibe a síntese de purina, o que reduz a proliferação de linfócitos e leva ao prejuízo da atividade de células *natural killer* e à redução da produção de células T citotóxicas e da produção de anticorpos pelas células B, além de poder provocar mielossupressão. Inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) parecem ser de menor risco para infecções provocadas por micobactérias. Essas drogas têm como última ação a inibição de fatores de transcrição NFAT1, de proteínas ativadoras e do NF- $\kappa$ B, impedindo a translocação ao núcleo deste último e bloqueando a transcrição de genes de citocinas pro-inflamatórias (especialmente, IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ) e a ativação linfocitária, sem afetar as células *natural killer* e os macrófagos. Tacrolimus (TAC) é dito ser 10 vezes mais potente do que a ciclosporina (CsA), mas não existem estudos comparativos randomizados que comprovem menor risco de infecção por micobactérias entre os que usam uma ou outra dessas drogas. Com mecanismo de ação semelhante ao dos inibidores de calcineurina, os inibidores de m-TOR (sirolimus e everolimus), em adição, bloqueiam a progressão do ciclo celular da fase G1 a S, inibem a ativação e proliferação de linfócitos T induzidas pela IL-12 e a produção de IFN- $\gamma$  nos linfócitos, assim como limitam a ativação de células dendríticas. O alentuzumabe promove profunda e duradoura depleção dos linfócitos T, que podem de-

morar entre seis meses e um ano para recuperar os níveis prévios, depleção de células B, monócitos e células NK. O infliximab bloqueia a ação do TNF- $\alpha$  por cerca de 5 a 7 dias. Já a proteína de fusão Etarcept provoca bloqueio prolongado do TNF- $\alpha$ . Em relação aos micofenolatos de mofetil (MMF) e de sódio (MPS), que são pró-drogas do ácido micofenólico que inibem a inosina monofostato desidrogenase, bloqueando a via *de novo* da síntese de purinas nos linfócitos, não está, até o momento, identificada relação entre eles e doença provocada por micobactérias<sup>42</sup>.

## DIAGNÓSTICO, MANUSEIO E COMPLICAÇÕES DA DOENÇA ATIVA

TB em receptores de transplante ocorre, principalmente, por reativação de doença latente, concorre para mortalidade elevada e exige, por consequência, diagnóstico precoce, seja pela identificação do bacilo em secreções ou tecido, seja através de métodos de biologia molecular (PCR – *polymerase chain reaction assay*) ou pela comprovação histopatológica da doença.

Febre costuma ser a primeira causa que leva pacientes transplantados a procurar atendimento médico. O sintoma pode ser manifestação de rejeição (que pode ocorrer em qualquer momento do período pós-transplante), de hipersensibilidade a drogas (OKT3, antibióticos betalactâmicos, sulfonamidas, anfotericina B e azatioprina, principalmente), pode estar relacionado a complicações cirúrgicas não infecciosas (dano provocado pela lesão de isquemia-reperusão ou eventos tromboembólicos), hemotransfusões ou ter natureza infecciosa. O diagnóstico diferencial de quadros febris sempre requer decisivo suporte laboratorial e radiológico e, entre as possibilidades de causa infecciosa, a TB deve sempre ser cogitada, sobretudo se a queixa surge após o terceiro mês de transplante.

Início e comportamento do sintoma – se súbito ou insidioso – devem ser objeto da anamnese: na TB, o padrão da febre costuma ser referido como insidioso, acompanhado de sudorese noturna, podendo ter caráter intermitente ou apresentar-se com duplo pico diário, nas formas miliares, e contínuo, nas formas meningoencefálicas. A febre pode estar associada a sintomas respiratórios, mas, com frequência, nos deparamos com quadros diferentes e atípicos<sup>43</sup>. A história epidemiológica e os antecedentes mórbidos pessoais devem ser levantados, buscando-se o contato atual com portador de TB ativa ou a ocorrência de tratamento anterior para a doença. Ao exame físico é importante atentar para a presença de lesões ou nódulos cutâneos ou em partes moles, não esquecendo que, em imunossuprimidos, a frequência de TB extrapulmonar (Fig. 24.1) e disseminada (Figs. 24.2 e 24.3) é semelhante à da forma pulmonar.

Do ponto de vista laboratorial, a abordagem inicial deve incluir hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS) e dosagem de proteína C-reativa. Sangue e secreções devem ser encaminhados para a pesquisa dire-





Figura 24.1 – TB em língua – transplante renal HUPE/UERJ, 2006.



Figura 24.2 – TB em cordas vocais – transplante renal HUPE/UERJ, 2010.



Figura 24.3 – Corte tomográfico em janela de parênquima demonstra opacidade nodular com área de escavação localizada no lobo superior esquerdo associada a alterações brônquicas caracterizadas por espessamento de suas paredes e disseminação acinar ramificada compatível com a árvore em brotamento. Transplante renal HUPE/UERJ.

ta de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) e culturas para germes comuns, BK e fungos (diagnóstico diferencial mais frequente). Sem critério para emprego do PPD e com indefinição quanto ao valor ideal de *cut off* dos IGRAS em imunossuprimidos, o diagnóstico da TB ativa fica ainda mais difícil quando a pesquisa de BAAR é negativa. Resultados de culturas de secreções e tecidos, por seu lado, podem demandar 15 (Bactec) a 60 (meio de Löwenstein-Jensen) dias para serem liberados. Em nosso auxílio, técnicas de PCR fornecem resultados em 24 horas. Os métodos disponíveis são dois: *in house*, que emprega *primers* específicos para a identificação da inserção IS 6110, só encontrada no genoma do complexo MTB (com esta técnica pode-se, inclusive, conseguir maior positividade no diagnóstico de meningoencefalite tuberculosa, muito superior à obtida com a pesquisa de BAAR no líquor<sup>44,45</sup>); e os *kits* comerciais padronizados, que são mais efetivos.

Em sua fase inicial (1995), o resultado positivo da PCR dependia muito do número de bacilos na amostra e seu uso era liberado apenas quando o BAAR também fosse positivo. Em 1999, o FDA permitiu o uso do *kit* MTD para casos BAAR negativo. Hoje em dia a técnica de PCR está muito evoluída: em casos de BAAR negativos, descrevem-se sensibilidade de 50% e especificidade de 100% para o Amplicor<sup>®</sup><sup>46</sup> e sensibilidade de 62,2% e especificidade de 98,9% com o MTD (*Gen Probe; San Diego, CA*)<sup>47</sup>. O método INNO-LIPA RIF TB (*Innogenetics Zwijndrecht, Belgium*) é realizado com material BAAR positivo e testa a resistência a RIF, apresentando sensibilidade e especificidade bem elevadas (96,9% e 100%, respectivamente)<sup>48</sup>; o *GenoType* MTBDR diagnóstica resistência a ambas, INH e RIF, com excelentes resultados<sup>49</sup>; e o mais moderno, o sistema *Cepheid Gene XpertMas (Sunnyvale, CA)*, emprega a técnica de PCR em tempo real, é realizado em duas horas e também determina a resistência à RIF (quando testada, a sensibilidade deste método para amostras BAAR negativas e culturas positivas foi de 84,4% e todos os casos resistentes à RIF foram diagnosticados)<sup>50</sup>.

Se o sítio mais provável da doença for o pulmão e não houver escarro espontâneo, amostras obtidas por indução ou por broncoscopia devem ser providenciadas. No caso dos infiltrados pulmonares, o exame permite, além da visualização da árvore brônquica, a realização de lavado broncoalveolar (LBA), escovado e biópsia pulmonar transbrônquica. Vale ressaltar que o LBA é técnica muito confiável na detecção de doenças oportunistas<sup>51</sup>. Na suspeita de doença disseminada, recomendam-se incluir fundoscopia e punção de medula óssea<sup>52,53</sup>.

Se em razão da memória imunológica que se estabelece na infância a reinfecção tende a se localizar nos lobos superiores (segmentos 1 e 2) ou no segmento superior do lobo inferior (segmento 6) em indivíduos imunocompetentes, registra-se que, em imunodeprimidos, tal pode não ocorrer. Na radiografia de tórax, TB pode ser evidenciada por sua forma mais clássica de apresentação – representada por opacidades heterogêneas (Fig. 24.4)



Figura 24.4 – Tuberculose pulmonar ativa. Corte tomográfico registrado em janela de parênquima demonstra nódulos do espaço aéreo agrupados e ramificados caracterizando o aspecto descrito como *árvore em brotamento*.



Figura 24.5 – Corte tomográfico registrado em janela de parênquima demonstrando nódulos acinares ramificados exibindo o  *sinal do trevo*. HUPE/UERJ, 2009.



Figura 24.6 – Corte tomográfico demonstra cavidade de paredes espessas, espessamento e dilatação dos brônquios, disseminação acinar característica para o lobo inferior direito e opacidades confluentes no lobo superior esquerdo (lesão cruzada). Transplante renal HUPE/UERJ.

associadas, ou não, a cavidades de paredes espessas –, mas também são observadas formas alveolares difusas, que comprometem mais de três lobos ou segmentos não contíguos, obedecendo à bilateralidade pulmonar, até formas miliares, associadas ou não aos envoltimentos alveolar e extrapulmonar. Ou podemos, ainda, nos deparar com radiografia de tórax normal<sup>54,55</sup>.

A tomografia computadorizada do tórax (TC) é sempre recomendável porque é exame mais sensível do que a radiografia simples e permite observar alterações em pequenas estruturas pulmonares, como o lóbulo secundário, antes apenas acessível ao patologista. As alterações tomográficas mais frequentemente descritas em TB pulmonar são: 1. nódulos – centrolobulares ou do espaço aéreo ou acinares (Figs. 24.5, 24.6 e 24.7); 2. áreas de consolidação lobar ou opacidades em vidro fosco; 3. cavidades (Figs. 24.8 e 24.9); e 4. alterações de vias aéreas caracterizadas por espessamento das paredes, dilatação e aproximação de brônquios<sup>55,56</sup>.

Nódulos do espaço aéreo associados a ramificações lineares configuram o padrão descrito como *árvore em brotamento* que, não sendo específico, é o mais sugestivo de atividade da doença (Fig. 24.14). As opacidades acinares traduzem as alterações inflamatórias granulomatosas de bronquíolo terminal e ductos alveolares e podem ser muito tênues ou bem definidas: observadas em menos



Figura 24.7 – Corte tomográfico no nível da válvula ileocecal, onde se observa mucosa acentuadamente espessada. Transplante renal HUPE/UERJ, 2009.

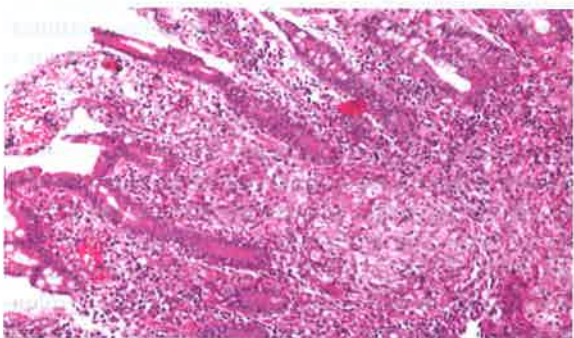


Figura 24.8 – Corte de mucosa colônica corado com hematoxilina-eosina (20×), mostrando granuloma tuberculoso.



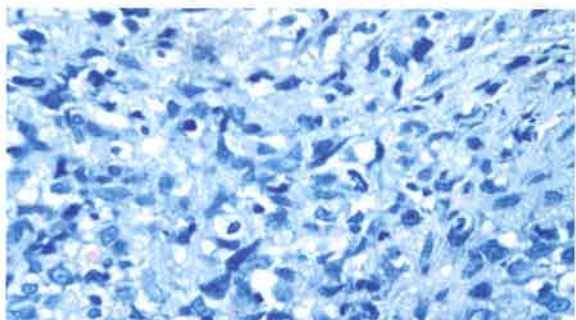


Figura 24.9 – Corte de mucosa colônica corado pela técnica de Fite (imersão 100×), identificando o bacilo de Koch.

da metade dos casos da doença ativa, ao exame normal, podem, entretanto, ser identificadas em cerca de 98% dos estudos tomográficos<sup>55</sup>. Quando descritas com aspecto *em trevo* são, do ponto de vista anatomopatológico, consideradas típicas de TB.

TB deve ser suspeitada em pacientes que se queixam de desconforto abdominal, saciedade precoce, emagrecimento, anemia, melena e hematoquezia. Nestes casos, a TC pode evidenciar espessamento do íleo terminal, linfadenopatia e nódulos em omento ou abscessos pericecais. A colonoscopia com biópsia é o método diagnóstico menos invasivo capaz de fornecer material para análise anatomopatológica<sup>57</sup>. Atenção deve ser dada a rins policísticos nativos, que, em transplantados, também já foram reconhecidos como sítio de infecção pelo *M. tuberculosis*<sup>58</sup>.

Da mesma forma que o diagnóstico, o tratamento da doença ativa por vezes se constitui em desafio, em razão da toxicidade dos tuberculostáticos, de sua interação metabólica com os imunossupressores e dos efeitos colaterais advindos de terapia prolongada. Em princípio, o tratamento deve ser orientado pela identificação da espécie infectante (tuberculose ou não tuberculose). No caso do MTB, indica-se o esquema 4:1 (INH = 300mg/dia; RIF = 600mg/dia; pirazinamida = 1.500mg/dia e etambutol = 1.100mg/dia, em um só comprimido) nos 2 primeiros meses e, em seguida, INH e RIF por 4 meses. O etambutol pode ser descontinuado se o bacilo isolado for sensível às três outras drogas. Em pacientes transplantados, o risco de alterações hepáticas é maior, consequência da interação farmacocinética entre rifampicina e drogas imunossupressoras que, *per se*, apresentam hepatotoxicidade (azatioprina) ou manifestações gastrointestinais (micofenolatos) como efeitos adversos. Se for o caso, fluoroquinolonas (ofloxacino e levofloxacino) são as alternativas a serem consideradas. Administração de tuberculostáticos 2 a 3 vezes por semana aumentam o risco de relapso<sup>59</sup>, assim como concorrem para flutuação nos níveis das drogas imunossupressoras (consequência da interação com a rifampicina) e por isso não é recomendada. Doença disseminada e comprometimento ósseo ou das articulações requerem tratamento prolongado (6-9 meses), assim como os casos em que há invasão do sistema nervoso central (9-12 meses). Nove meses de terapia são recomendados em indivíduos com cavitação

pulmonar que permanecem com cultura de escarro positiva ao fim de 2 meses de tratamento. Tratamentos prolongados também são mandatórios se a segunda linha de drogas é usada em substituição à primeira ou se há resistência à rifampicina. Acompanhamento por especialistas em pneumologia é recomendado para qualquer paciente com TB ativa, e imperativo quando há resistência às drogas ou opta-se por tratamento não *standard*. O esquema hoje em dia preconizado para tratamento da TBMR inclui, em princípio, amicacina (12 meses), terizidona (18 meses), ofloxacino (18 meses), etambutol (18 meses) e pirazinamida (6 meses). Em relação à terizidona, são descritos eventos adversos neurológicos e psiquiátricos, que são particularmente ampliados quando a medicação é associada a outra substância neurotóxica, caso dos inibidores de calcineurina (em particular o tacrolimus), por exemplo. Se necessário, sua dose pode ser reduzida e, ocasionalmente, drogas antipsicóticas devem ser adicionadas ao tratamento.

A redução da imunossupressão pode ser necessária, na dependência das condições clínicas do paciente, mas não é obrigatória. Ao contrário, devemos lembrar que tuberculostáticos, inibidores de calcineurina e inibidores de m-TOR dividem, para seu metabolismo, a via do citocromo 450. Como rifampicina é droga indutora da isoenzima CYP3A4, espera-se aumento do *clearance* dos imunossupressores (no caso do sirolimus está descrito aumento de até 5,5 vezes, o que reduz sua concentração máxima em cerca de 71%<sup>60</sup>). Por isso, monitorização de níveis séricos deve ser feita a intervalos mais curtos, com aumento das doses (entre 2 e 5 vezes) quando necessário, sob risco de rejeição e perda do enxerto<sup>61</sup>. Rifabutina induz citocromo P3A4 em menor escala<sup>62</sup>, mas as publicações sobre seu uso em transplante são poucas.

Piora transitória da sintomatologia e das lesões radiológicas diante da terapia apropriada (*piora paradoxal*) pode ocorrer. A exacerbação do quadro clínico deve-se ao aumento e/ou retardo da resposta imune do hospedeiro ao antígeno *M. tuberculosis* e é identificada pelo recrudescimento do quadro febril, que, em geral, estende-se por mais de uma semana, sem outra causa identificável, e pelo aumento e/ou surgimento de novas lesões. O quadro deve ser diferenciado de falha no tratamento ou de outra doença associada. Se for grave, recomenda-se o aumento da dose do corticoide por curto período de tempo, para controlar a resposta imune<sup>63</sup>. Síndrome hemofagocítica, anteriormente descrita em doenças malignas, doenças do colágeno e anormalidades genéticas também pode ser vista em pacientes imunocomprometidos que apresentam TB. O diagnóstico é feito pela presença de febre, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, disfunção hepática, níveis elevados de triglicérides e ferritina e evidência histológica de hemofagocitose no exame de medula óssea. O tratamento é feito com altas doses de corticoide, plasmaférese ou imunoglobulina é por via intravenosa e o quadro pode levar à morte por falência múltipla de órgãos, sangramento e sepse.

Problema adicional diz respeito ao aumento na frequência de doença provocada por micobactérias atí-



picas, o que alguns relacionam com a disfunção crônica do enxerto<sup>64</sup>. Neste sentido, temos acompanhado com atenção relatos de casos em pacientes imunossuprimidos com sirolimus, que atribuem quadros de pneumopatia expressa por infiltrado intersticial micronodular e clínica similar à observada nas formas típicas da tuberculose ao *Mycobacterium xenopi*<sup>65,66</sup>.

## CONCLUSÃO

Consideração final diz respeito à revisão que fizemos dos dez últimos casos de TB que tivemos em nosso Serviço: um deles ocorreu em 1999 e os demais concentraram-se entre 2006-2011. Três pacientes receberam enxerto de doador falecido. Doença extrapulmonar (língua) foi diagnosticada em um dos 10 casos; em quatro, constatou-se a forma disseminada da doença. Cinco pacientes (50%) foram a óbito – 2 deles diabéticos – em vigência de terapia adequada e sem outra causa provável de morte, o que ratifica a gravidade do quadro de tuberculose em transplante renal.

## Agradecimentos

Aos Médicos Fernando Mota de Carvalho e Rafael Capone, Residentes do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE/UERJ), pela busca e tratamento das imagens, e às Doutoradas Daurita Paiva e Lilimar Rioja, da Disciplina de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FCM/UERJ), pelo preparo e fotografias das lâminas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kupeli E, Ulubay G, Colak T *et al.* Pulmonary complications in renal recipients after transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43: 551-553.
- Caetano MP, Vaz AP, Castro FI *et al.* Lung and renal transplantation. *Rev Por Pneumol* 2009; 15: 1073.
- Fishman AJ. Pulmonary infection in immunocompromised hosts. In Fishman AJ (ed). *Pulmonary Diseases and Disorders*, 4<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill: Canada/Toronto, 2008, pp 2203-2240.
- World Health Organization Report 2011. Global Tuberculosis Control-Surveillance, Planning, Financing. Geneva. www.who.int.
- Hijjar MA, Procópio MJ, Freitas LMR *et al.* Epidemiologia da tuberculose: importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. *Pulmão RJ* 2005; 14: 310-314.
- Hijjar MA, Procópio MJ, Teixeira GM. A tuberculose no Brasil e no mundo. *Bol Pneumol Sanit* 2001; 9: 2.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Situação da Tuberculose no Brasil, 2011.
- Muñoz P, Rodriguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 581-587.
- Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1266-1277.
- Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J *et al.* Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation* 1997; 63: 1278-1286.
- Cavusoglu C, Cicek-Saydam C, Karasu Z *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* infection and laboratory diagnosis in solid-organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2002; 16: 257-261.
- García-Goez JF, Linares L, Benito N *et al.* Tuberculosis in solid organ transplant recipients at a tertiary hospital in the last 20 years in Barcelona, Spain. *Transplant Proc* 2009; 41: 2268-2270.
- Canet E, Dantal J, Blanco G *et al.* Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multi-center experience in the last 20 years. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3773-3778.
- Ram R, Swarnalatha G, Prasad N *et al.* Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2006; 9: 97-101.
- Moreira JS. Micobacterioses – patogenia da tuberculose. In Silva LCC (ed). *Pneumologia. Princípios e Práticas*. Artmed: Porto Alegre, 2012, pp 3115-317.
- Teixeira HC, Abramo C, Muak ML. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. *J Bras Pneumol* 2007; 33: 323-334.
- Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Adv Tuberc Res* 1969; 17: 29-106.
- Subramanian A, Dorman S and the AST Infectious Diseases Community of Practice. *Mycobacterium tuberculosis* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: S57-S62.
- Antony SJ, Ynares C, Dummer JS. Isoniazid hepatotoxicity in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1997; 11: 34-37.
- Singh N, Wagener MM, Gayowski T. Safety and efficacy of isoniazid chemoprophylaxis administered during liver transplant candidacy for the prevention of posttransplant tuberculosis. *Transplantation* 2002; 74: 892-895.
- Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J *et al.* Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1276-1284.
- Poli F, Innocente A, Cagni N *et al.* Isoniazid in patient plasma may cause a false-positive result on the complement-dependent cytotoxicity test. *Hum Immunol* 2009; 70: 758-759.
- Wang L, Turner MO, Elwood RK *et al.* A meta-analysis of the effect of bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002; 57: 804-809.
- American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395.
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the UK: code of practice 2000. *Thorax* 2000; 55: 887-901.
- www.cdc.gov/mmwr. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection 2010; 59: RR-5.
- Ewer K, Deeks J, Alvarez L *et al.* Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003; 361: 1168-1173.
- Kang YA, Lee HW, Yoon HI *et al.* Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005; 293: 2756-2761.
- Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K *et al.* Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004; 364: 2196-2203.
- Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC *et al.* Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax* 2006; 61: 616-620.
- Brock I, Ruhwald M, Lundren B *et al.* Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. Tuberculosis* specific interferon gamma test. *Respir Res* 2006; 7: 56.
- Lee JY, Choi HJ, Park IN *et al.* Comparison of two commercial interferon gamma assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J* 2006; 28: 24-30.

33. Ferrara G, Losi M, Meacci M *et al.* Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 631-635.
34. Liu XQ, Dosanjh D, Varia H *et al.* Evaluation of T-cell responses to novel RD1- and RD2 - encoded *Mycobacterium tuberculosis* gene products for specific detection of human tuberculosis infection. *Infect Immun* 2004; 72: 2574-2581.
35. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F *et al.* Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59-64.
36. Diel R, Nienhaus A, Lange C *et al.* Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res* 2006; 17: 77.
37. Ferrara G, Losi M, D'Amico R *et al.* Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006; 367: 1328-1334.
38. Mori T. Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosing TB infection and problems with these assays. *J Infect Chemother* 2009; 15: 143-145.
39. Pai M, Zweling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177-184.
40. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 736-742.
41. Guillén MA, Palomar R, Arias M. Advances in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients receiving renal replacement therapy. *Nefrología* 2011; 31: 137-141.
42. Young JA, Weisdorf DJ. Typical and atypical *Mycobacterium* infections after hematopoietic stem cell or solid organ transplantation. In Bowden RA, Ljungman P, Snyderman DR (eds). *Transplant Infections*, 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia/USA, 2010, pp 282-294.
43. Pereira NG. Febre e seus mecanismos. In Coura JR (ed) *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2005, pp 215-223.
44. Assis NCS, Lopes ML, Cardoso NC *et al.* Diagnóstico molecular da tuberculose pulmonar. *J Bras Patol Med Lab* 2007; 43: 1-7.
45. Wei CY, Hwang JJ, Chu CH *et al.* Detection and identification of *Mycobacterium tuberculosis* by nested PCR assays in cerebrospinal fluid samples from patients with suspected tuberculous meningitis. *Kaohsiung J Med Sci* 1999; 15: 475-483.
46. Lima SS, Clemente WT, Palaci M *et al.* Métodos convencionais e moleculares para o diagnóstico da tuberculose pulmonar: um estudo comparativo. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 1056-1062.
47. Guerra RL, Hooper NM, Baker JF *et al.* Use of the amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test in a public health laboratory: test performance and impact on clinical care. *Chest* 2007; 132: 946-951.
48. Ahmad S, Al-Mutairi NM, MOKaddas E *et al.* Comparison of performance of two DNA line probe assay for rapid detection of multidrug-resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Indian J Exp Biol* 2009; 47: 454-462.
49. Helb D, Jones M, Story E *et al.* Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 229-237.
50. Boheme C, Nabetta P, Hillemann D *et al.* Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin. *N Engl J Med* 2010; 363: 1005-1015.
51. Kupeli E, Akcay S, Ulubay G *et al.* Diagnostic utility of flexible bronchoscopy in recipients of solid organ transplants. *Transplant Proc* 2001; 43: 543-546.
52. Fishman AJ, Marr AK, Thorner RA. Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates. Uptodate.com, january 2010. Version 18.1.
53. Rañó A, Agusti C, Sibila O *et al.* Pulmonary infections in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 213-217.
54. Capone D, Jansen JM, Lopes AJ *et al.* Diagnóstico por imagem da tuberculose pulmonar. *Pulmão RJ* 2006; 15: 166-174.
55. Capone D, Lopes AJ, Capone RB. Tuberculose. In Silva I, D'Ippolito G, Rocha AJ (eds). *Série Colégio Brasileiro de Radiologia e diagnóstico por imagem - Tórax* Elsevier, 249-269.
56. Capone D, Mogami R, Miyaqui T (eds). *Tomografia Computado rizada de Alta Resolução nas Doenças Difusas Pulmonares: Correlação Anatomopatológica*, Atheneu: Rio de Janeiro, 2003.
57. Jarret O, Grim SA, Benedetti E *et al.* Gastrointestinal tuberculosis in renal transplant recipients: case report and review of the literature. *Transplant Infect Dis* 2011; 13: 52-57.
58. Rabbani MA, Ahmed B, Khasn MA. *Mycobacterium tuberculosis* infection of a native polycystic kidney following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2011; 13: 44-46.
59. Chang KC, Leung CC, Yew WW *et al.* Dosing schedules of 6-month regimens and relapse for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1153-1158.
60. Ngo BT, Pascoe M, Kahn D. Drug interaction between rifampicin and sirolimus in transplant patients. *Saudi J Kid Dis Transplant* 2011; 22: 112-115.
61. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1266-1277.
62. McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L *et al.* Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1462-1467.
63. Asano T, Kawamoto H, Asakuma J, *et al.* Paradoxical worsening of tuberculosis after anti-TB therapy in a kidney transplant recipient. *Transplant Proc* 2000; 32: 1960-1962.
64. Escalante P. Mycobacterial infections in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2007; 12: 585-590.
65. Martín-Penagos L, Rodrigo E, Ruiz JC *et al.* Lung cavitation due to *Mycobacterium xenopi* in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 249-252.
66. Thauan O, Morelon E, Stern M *et al.* *Mycobacterium xenopi* pulmonary infection in two renal transplant recipients under sirolimus therapy. *Transpl Infect Dis* 2004; 6: 179-182.

## ALTERAÇÕES RENAIIS NA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

Rodrigo Alves de Oliveira  
Geraldo Bezerra da Silva Junior  
Elizabeth De Francesco Daher



### INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença infecciosa zoonótica, não contagiosa, causada por um protozoário intramacrofágico obrigatório do gênero *Leishmania*, cuja transmissão ocorre por meio de um vetor<sup>1</sup>. Ela varia desde uma úlcera cutânea com cicatrização espontânea até um quadro sistêmico visceral<sup>2</sup>.

Em vários países do Novo Mundo, a leishmaniose tegumentar americana (LTA) configura-se um problema de Saúde Pública, não só pela alta incidência e ampla distribuição geográfica, mas também por causar lesões destrutivas, desfigurantes e incapacitantes, comprometendo o paciente do ponto de vista psicossocial<sup>3</sup>. No mundo todo, dois milhões de novos casos são notificados a cada ano e estima-se que 1/10 da população mundial esteja em risco de adquirir a infecção<sup>4</sup>.

A leishmaniose pode apresentar-se clinicamente sob três formas: visceral (calazar), cutânea, mucosa também chamada espúndia ou mucocutânea, com o desenvolvimento do parasita no sistema fagocítico mononuclear, derme e mucosa nasofaríngea, respectivamente<sup>1</sup>.

O quadro clínico depende da espécie de *Leishmania* envolvida, assim como de fatores relacionados ao hospedeiro, como, por exemplo, o estado imune<sup>5</sup>. As espécies predominantes no Velho Mundo determinam manifestações clínicas limitadas, quando comparadas com as espécies predominantes no Novo Mundo. Estas últimas determinam manifestações clínicas mais variadas, com quadros mais agressivos e destrutivos e menor remissão espontânea<sup>5</sup>.

O envolvimento renal na leishmaniose visceral (calazar) é descrito por vários autores, desde alterações

inespecíficas no sumário de urina até vários tipos histológicos de glomerulonefrites<sup>6-8</sup>, sendo raros os relatos de envolvimento renal na LTA.

### ENVOLVIMENTO RENAL NA LTA

Na LTA, os dados disponíveis na literatura em relação ao desenvolvimento de disfunção renal pela doença são escassos. A disfunção renal, descrita nesses casos, está mais relacionada ao uso dos antimoniais pentavalentes.

Os antimoniais pentavalentes são rapidamente eliminados pelos rins<sup>9</sup>. Logo, em situações em que os pacientes têm disfunção renal, deve-se evitar seu uso em decorrência do aumento de sua toxicidade cardíaca e piora da função renal. Também é relatado defeito na concentração urinária, sendo o próprio metal pesado usado na composição da droga o principal responsável<sup>10</sup>. Lesão renal aguda (LRA) pode ocorrer por depósito maciço de imunocomplexos formados pela quebra da *Leishmania* determinada pelos antimoniais, similar ao fenômeno de Hexheimer<sup>11</sup>. Sampaio *et al*<sup>12</sup> avaliaram 11 pacientes com leishmaniose cutaneomucosa que receberam antimonial pentavalente em dose dobrada 40mg Sb<sup>v</sup>/kg/dia por 30 dias. Neste mesmo estudo, um paciente apresentou insuficiência renal aguda reversível. Em oito pacientes observou-se redução do ritmo de filtração glomerular (RFG) após 30 dias de tratamento, da mesma forma que se evidenciou disfunção tubular renal distal e proximal, como diminuição da capacidade de concentração urinária e aumento na fração de excreção de sódio, respectivamente<sup>12</sup>.

Em estudo recente realizado por nosso grupo de estudo foram avaliados 73 pacientes com LTA admitidos



em um hospital terciário de Fortaleza, Ceará, sendo encontrada LRA em 17 casos (23,2%), sendo oligúrica em 1 caso. A média de creatinina máxima foi de  $1,6 \pm 0,6$  mg/dL. Os fatores de risco para LRA foram idade avançada, maior tempo entre o início dos sintomas e a admissão e maior tempo de hospitalização. Recuperação completa da função renal foi observada em 11 casos (64,7%) no momento da alta hospitalar<sup>13</sup>. Neste mesmo estudo foram encontradas alterações urinárias, incluindo proteinúria (4,1%), hematúria (4,1%) e leucocitúria (5,4%). Hipocalemia também foi encontrada nesse estudo, em 12,3% dos casos<sup>13</sup>.

Excepcionalmente, o antimoniato de meglumina pode causar LRA por nefrite tubulointersticial pela reação de hipersensibilidade<sup>10</sup>. Em doses baixas e por curto período, os antimoniais pentavalentes têm baixa toxicidade renal. No tratamento da LTA, entretanto, muitas vezes há necessidade de se utilizar doses mais altas e por mais tempo, o que pode aumentar sua toxicidade. Existem relatos de proteinúria e IRA<sup>10,14</sup>. O comprometimento da capacidade de concentração urinária sem redução do RFG foi demonstrado por Veiga *et al*<sup>15</sup>, ao estudarem modelos de ratos infectados pela *Leishmania* e tratados com doses elevadas e antimoniato de meglumina intraperitoneal. Essa alteração na capacidade de concentração urinária foi acarretada pela interferência na ação do hormônio antidiurético e também por ação direta da droga nas células tubulares<sup>15</sup>. Dose elevada de antimoniato de meglumina também causou redução da filtração glomerular.

Em outro estudo recente realizado por nosso grupo envolvendo 37 pacientes com LTA, foram realizados testes de concentração e acidificação urinários e pesquisados exossomos na urina<sup>16</sup>. Déficit de concentração urinária foi encontrado em 77% dos casos. A expressão

urinária de aquaporina estava significativamente reduzida, enquanto a de NKCC2 estava aumentada, em comparação com o grupo controle. Defeito de acidificação urinária foi menos frequente, sendo encontrado em 40,5% dos casos. A expressão de NHE3, H<sup>+</sup>-ATPase e pendrina estava significativamente maior nos pacientes que nos controles<sup>16</sup>. Os dados clínicos e laboratoriais desses pacientes podem ser vistos nas tabelas 25.1 e 25.2.

Nessa amostra, foi evidenciado defeito na concentração urinária em 27 pacientes (77%) antes do tratamento com Glucantime<sup>®</sup>, enquanto, após o tratamento, foi registrado em 31 pacientes (88%) ( $p = 0,344$ ). Não foi observada diferença estatística na  $U_{osm}$  na quarta hora após a desmopressina nasal entre pré e pós-Glucantime<sup>®</sup> ( $p = 0,508$ ). Houve, entretanto, diferença quando comparado com o controle (pré e pós-Glucantime<sup>®</sup> vs. controle,  $p < 0,05$ )<sup>16</sup>. Com suporte nestes dados, pode-se sugerir que a LTA pode causar déficit de concentração urinária pelos parâmetros utilizados e que o tratamento com Glucantime<sup>®</sup> não reduziu este defeito, entretanto também não houve piora da lesão.

Em 11 pacientes com *leishmaniose* cutaneomucosa tratados com dose de 40mg/kg por 30 dias, Sampaio *et al*<sup>12</sup> observaram defeito na concentração urinária após jejum hídrico de 16 horas em oito pacientes. Veiga *et al*<sup>15</sup> relataram cinco casos de pacientes com *leishmaniose mucocutânea* tratada com doses convencionais, porém por período mais prolongado, que desenvolveram dificuldade em concentrar a urina após o tratamento com glucantime. Em 50 pacientes consecutivos com *leishmaniose visceral* (LV), descreveu-se defeito na concentração urinária em 68% deles após teste com DDAVP<sup>17</sup>.

Em estudo de laboratório em preparação de bexiga de sapo, uma estrutura filogeneticamente semelhante ao túbulo coletor de mamífero, demonstrou-se o efeito do

Tabela 25.1 – Características clínicas e demográficas de 37 pacientes com LTA acompanhados em um centro de saúde de Barbalha, Ceará, comparados a um grupo de indivíduos saudáveis.

	LTA (n = 37)	Controle (n = 10)	p
Idade (anos)	35,6 ± 12	32,3 ± 11,7	0,442
Sexo			
Masculino	19 (51,4%)	6 (60%)	0,73
Feminino	18 (48,6%)	4 (40%)	
Tempo de doença (dias)	28,5 ± 20,6	–	–
Teste de Montenegro (+/–)	22/37	–	–
Número de lesões cutâneas			
1	27 (72,9%)	–	–
2-4	7 (18,9%)	–	–
> 4	3 (8,1%)	–	–
PAS, mmHg	122 ± 10	117 ± 9,5	0,221
PAD, mmHg	80 ± 4,7	75 ± 8,5	0,079

Dados expressos em média ± desvio padrão ou %. Teste t de Student.

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica.

Adaptado de Oliveira *et al*<sup>6</sup>.

Tabela 25.2 – Dados de função renal em 37 pacientes com LTA acompanhados em um centro de saúde de Barbalha, Ceará, comparados a um grupo de indivíduos saudáveis, pré e pós-tratamento com Glucantime®.

	Pré-Glucantime® (N = 37)	Pós-Glucantime® (N = 37)	Controle (N = 10)
$P_{\text{creat}}$ (mg/dL)	0,81 ± 0,16	0,81 ± 0,15	0,85 ± 0,18
ClCr (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	109,6 ± 31,5	108,4 ± 28,5	116,4 ± 22,7
U/P <sub>osm</sub> T4	2,19 ± 0,73	1,95 ± 0,73	3,47 ± 0,33
U <sub>pH</sub> T4	5,45 ± 0,64	5,19 ± 0,60*	4,82 ± 0,20 <sup>‡</sup>
U <sub>osm</sub> T4	618 ± 202	552 ± 210	965 ± 81 <sup>‡</sup>
FENa <sup>+</sup> (%)	1,15 ± 0,74	1,35 ± 1,51**	0,73 ± 0,39
FEK <sup>+</sup> (%)	10 ± 6,6	10,1 ± 7,6	7,50 ± 2,8 <sup>‡</sup>
FEca <sup>++</sup> (%)	1,07 ± 0,72	1,32 ± 1,01	0,62 ± 0,34 <sup>‡</sup>
FEPO <sub>4</sub> (%)	10,9 ± 9,98	10,9 ± 15,7	9,10 ± 6,4
FEMg <sup>++</sup> (%)	1,81 ± 1,70	1,90 ± 1,44	0,90 ± 0,40 <sup>‡</sup>
Microalbuminúria (mg/g creatinina)	23,6 ± 26***	14,6 ± 18,9	6,12 ± 4,06

\*Pré vs. pós-Glucantime®; p = 0,0066; <sup>‡</sup> controle vs. pré e pós-Glucantime®; p < 0,05; \*\*Pós-Glucantime® vs. controle, p = 0,048; \*\*\*pré vs. pós-Glucantime®, p = 0,025.

Dados expressos em média ± desvio padrão. Teste t de Student e Mann-Whitney.

$P_{\text{creat}}$  = creatinina sérica; ClCr = clearance de creatinina; U/P<sub>osm</sub> = razão entre osmolaridade urinária e plasmática; U<sub>pH</sub> em T4 = pH urinária em T4 (após sobrecarga ácida); U<sub>osm</sub> T4 = osmolaridade urinária em T4 (após privação hídrica e uso de desmopressina); FE = fração de excreção.

Adaptado de Oliveira *et al*<sup>6</sup>.

antimônio inibindo o fluxo de água osmoticamente induzido<sup>18</sup>. Em estudo experimental em ratos, a administração de antimônio na dose de 30mg de Sb<sup>v</sup>/100g de peso/dia por 30 dias causou alteração na função tubular, sem disfunção glomerular; entretanto, com dose 200mg de Sb<sup>v</sup>/100g de peso/dia, houve disfunção glomerular significativa<sup>15</sup>.

Oliveira *et al*<sup>19</sup> detectaram déficit de concentração urinária em 83,9% dos pacientes com hanseníase, tanto na forma paucibacilar, quanto na multibacilar, mesmo sem apresentar estado reacional. Chugh *et al*<sup>20</sup> estudaram 36 pacientes com hanseníase, encontrando incapacidade de concentrar e acidificar a urina em nove pacientes (25%). Foi usado o teste de privação de água em 18 horas, esperando-se elevar a U<sub>osm</sub> > 800mmosm/kg/H<sub>2</sub>O. Ponce *et al*<sup>21</sup> encontraram defeito na capacidade de concentrar a urina em seis de nove pacientes, estudando a função tubular renal, sendo todos da forma lepromatosa.

No mesmo estudo realizado por nosso grupo, defeito na acidificação urinária foi encontrado em 17 pacientes com LTA antes do tratamento, enquanto, após o tratamento com Glucantime®, apenas seis pacientes apresentaram U<sub>pH</sub> > 5,5 (40% vs. 16%, p = 0,012)<sup>16</sup>. Estes dados sugerem melhora na acidificação urinária com o tratamento específico da LTA. Distúrbio na acidificação urinária é menos comum do que a incapacidade de concentrar a urina, conforme relatos na literatura. Incapacidade em reduzir o pH urinário < 5,5 após teste com cloreto de amônio foi descrito em 64% dos pacientes com LV tratados com glucantime na dose-padrão<sup>17</sup>.

Defeitos combinados de concentração e acidificação urinárias foram observados em 12 pacientes. Comparando aqueles que apresentaram disfunção tubular com o

restante dos pacientes, não foram encontradas diferenças em relação a idade, sexo, duração da doença, número de lesões cutâneas, positividade da intradermorreação (IDRM) ou índice de massa corporal. Nos testes laboratoriais, não se encontraram anormalidades significativas nas concentrações plasmáticas e/ou nas frações de excreção de sódio, potássio, cálcio, fósforo entre estes pacientes. Evidenciou-se diferença significativa na concentração plasmática de magnésio entre os pacientes com acidificação anormal e aqueles com acidificação normal (2,15 ± 0,06 vs. 2,33 ± 0,04, p = 0,02). Nenhum dos pacientes com defeito de acidificação ou concentração urinária teve relação albumina/creatinina > 30mg/g. Dos que apresentaram defeito na acidificação isolado, apenas um teve microalbuminúria anormal, sugerindo um defeito tubular sem disfunção glomerular concomitante.

Oliveira *et al*<sup>19</sup>, estudando pacientes com hanseníase e baseando-se no estudo, o U<sub>pH</sub>, avaliado após jejum noturno e restrição hídrica de 12 horas, seguido do uso de CaCl<sub>2</sub>, estava alterado em 44% dos pacientes, configurando disfunção tubular distal. Drutz e Gutman<sup>22</sup> estudaram a função tubular renal em pacientes, com hanseníase vs. a utilização do teste de acidificação urinária com o cloreto de amônio (NH<sub>4</sub>Cl). Foram avaliados 47 pacientes, sendo 21 com a forma lepromatosa, 22 *borderline* e apenas 4 tuberculoides. Incapacidade de reduzir o pH urinário abaixo de 5,45 foi encontrada em nove pacientes, sendo cinco na forma lepromatosa, três na *borderline* e um na tuberculóide. No grupo controle, 29 dos 30 pacientes reduziram o pH urinário abaixo de 5,25. Nestes nove pacientes com defeito de acidificação, a função glomerular foi normal. Ponce *et al*<sup>21</sup> encontraram defeito na acidificação em um de nove pacientes com

a forma lepromatosa. Sritharan *et al*<sup>23</sup> identificaram incapacidade de acidificar a urina em 22 pacientes com a forma lepromatosa ( $U_{pH} - 5,9 \pm 0,03$ ) e em 13 pacientes em reação ( $U_{pH} - 6,06 \pm 0,02$ ) após o uso do cloreto de amônio ( $NH_4Cl$ ), quando comparados com um grupo controle sadio ( $U_{pH} - 5,23 \pm 0,02$ ).

O número de pacientes que apresentaram  $Cl_{Cr} < 90 mL/min/1,73m^2$  no estudo citado anteriormente não apresentou diferença estatística antes e após o tratamento específico (11 de 37 pré-tratamento e 12 de 37 pós-tratamento). Não se evidenciou alteração significativa do RFG antes do início do tratamento com Glucantime®, sugerindo que a LTA, *per se*, não causa disfunção glomerular<sup>16</sup>. Por outro lado, não houve aumento do número de pacientes com  $Cl_{Cr} < 90 mL/min/1,73m^2$ , sugerindo que o uso do Glucantime® na dose preconizada pela OMS, na amostra estudada, não causou disfunção glomerular. Os relatos da disfunção glomerular na LTA são mais relacionados ao tratamento com os antimoniais pentavalentes<sup>10,11</sup>.

Outras doenças infectocontagiosas com comprometimento predominantemente de pele e nervos, como a hanseníase, também podem levar à disfunção glomerular. Oliveira *et al*<sup>19</sup>, em estudo transversal de 59 pacientes com hanseníase, evidenciaram diminuição do ritmo de filtração glomerular em 50% dos pacientes, quando considerados  $Cl_{Cr} < 80 mL/min/1,73m^2$  e 5% quando  $Cl_{Cr} < 50 mL/min/1,73m^2$ . Silva Júnior *et al*<sup>24</sup> relataram em seu estudo retrospectivo ocorrência de insuficiência renal em 40 de 461 pacientes (8,6%), usando o critério  $PCr > 1,4 mg/dL$ .

A microalbuminúria é um marcador incipiente de disfunção glomerular nos pacientes com *diabetes mellitus*<sup>25,26</sup> e também das doenças cardiovasculares<sup>27,28</sup>. Microalbuminúria maior que 30mg/g de creatinina esteve presente em 35% dos pacientes com LTA acompanhados em um centro de saúde no Estado do Ceará antes do tratamento e em apenas 8% dos pacientes após o tratamento<sup>16</sup>, sugerindo uma lesão glomerular incipiente induzida pela própria LTA, sem redução do RFG concomitante e melhora após o tratamento com Glucantime® (39% *vs.* 10%,  $p = 0,004$ ). Em estudo prospectivo de 11 pacientes com LV, oito apresentaram microalbuminúria alterada (81,8%)<sup>6</sup>. Elnojomi *et al*<sup>29</sup> detectaram microalbuminúria anormal em 35 de 88 (40%) pacientes com LV por meio do ELISA, sem apresentarem disfunção glomerular, enfatizando-a também como marcador precoce de disfunção glomerular. Oliveira *et al*<sup>19</sup> identificaram microalbuminúria aumentada em quatro de 59 pacientes (8,5%) com hanseníase na forma multibacilar.

Os exossomos urinários são usados de forma cada vez mais frequente. Estudos demonstram que a aquaporina-2 (AQP2) é excretada na urina em forma de vesículas membranosas e que sua quantidade na urina tem correlação com níveis circulantes, sendo então usada em estudos do balanço corporal de água<sup>30</sup>. Após a identificação da AQP2, passou-se a identificar transportadores urinários expressos em outros segmentos tubulares<sup>31</sup>.

Estudos prévios revelaram que quase todos os transportadores de membrana são naturalmente expressos como complexos de alto peso molecular e podem ser identificados na urina<sup>32</sup>.

A urina é uma fonte ideal não invasiva de biomarcadores para diagnosticar e classificar doenças renais, pois contém exossomos com proteínas de membrana e intracelular procedentes de praticamente todos os segmentos dos néfrons, proteínas estas que podem estar alteradas na quantidade ou nas suas propriedades físicas associadas a doenças renais<sup>33</sup>. Vários transportadores urinários já foram identificados e mostraram-se relevantes para pesquisas futuras, como AQP2, NHE3, NKCC2,  $H^+$ -ATPase, pendrina, entre outros<sup>34</sup>.

Na amostra de pacientes com LTA analisada por nosso grupo, encontrou-se um percentual elevado de incapacidade de concentrar a urina, o que foi corroborado por menor expressão urinária da AQP2 em relação ao controle, podendo, em parte, explicar estes achados<sup>16</sup>. O aumento na expressão de NKCC2 pode estar ocorrendo como um mecanismo de compensação. Também foram evidenciadas alterações nos transportadores relacionados à regulação acidobásica, com expressão urinária significativamente maior de NHE3 (do túbulo proximal),  $H^+$ -ATPase e pendrina (túbulo distal) nos pacientes em comparação aos controles, o que poderia explicar esta desregulação no controle acidobásico.

Localizado no TCP, o cotransportador NHE3 é o principal responsável pela geração e reabsorção de bicarbonato. Um terço da população de células do ducto coletor cortical do rim é composto de células intercaladas, as quais são responsáveis pelo ajuste final do balanço acidobásico<sup>34</sup>. Em resposta à sobrecarga de ácidos ou bases, o ducto coletor cortical reabsorve ou secreta mais bicarbonato, respectivamente. Isto é realizado pela atividade coordenada de dois tipos de células intercaladas: células  $\alpha$ -intercaladas, as quais são modeladas para secretar ácido por meio da  $H^+$ -ATPase apical e trocador- $Cl^-/HCO_3^-$  basolateral e células  $\beta$ -intercaladas, as quais são modeladas para secretar bicarbonato mediante o trocador- $Cl^-/HCO_3^-$  apical e da  $H^+$ -ATPase basolateral. A pendrina é um trocador  $Cl^-/HCO_3^-$  apical presente nas células  $\beta$ -intercaladas do ducto coletor cortical. Soleimani *et al*<sup>35</sup> demonstraram, em ratos, que a pendrina é expressa no córtex renal (túbulo proximal e ducto coletor cortical) e não na medula renal e que ela é um trocador apical de  $Cl^-/HCO_3^-$ . É sabido que a acidose metabólica reduz a atividade da pendrina apical nas células  $\beta$ -intercaladas do ducto coletor cortical pelo fato de reduzir a expressão da pendrina<sup>36</sup>. Foi demonstrado que sua expressão está aumentada nos exossomos urinários de pacientes com LTA, a qual pode, em parte, explicar a acidose metabólica vista nestes pacientes. Também foi evidenciado aumento na expressão de NHE3 e  $H^+$ -ATPase nos exossomos urinários. É demonstrado com frequência aumento na expressão de pendrina em ratos tratados com FK506 e expostos à sobrecarga com  $NH_4Cl$ <sup>37</sup>. Em modelos de ratos *knock-out* para a pendrina, evidenciase



que a urina é significativamente mais ácida no *baseline* com a concentração sérica de  $\text{HCO}_3^-$  elevada, consistente com secreção de  $\text{HCO}_3^-$  diminuída *in vivo*<sup>38</sup>. Também é demonstrado que as células intercaladas do tipo  $\beta$  se transformam em células intercaladas do tipo  $\alpha$  em resposta a uma alimentação ácida, um processo que depende da secreção e depósito de uma proteína da matriz extracelular chamada hensina<sup>39</sup>. Al-Awqati *et al*<sup>40</sup> demonstraram que a deleção da hensina das células intercaladas resulta na ausência de células intercaladas do tipo  $\alpha$  e consequente desenvolvimento de acidose tubular distal completa. Essencialmente, todas essas células intercaladas no córtex de ratos mutantes são do tipo  $\beta$ , com pendrina apical<sup>40</sup>. Em adição, a expressão proteica da pendrina aumenta durante administração de  $\text{NH}_4\text{Cl}^-$  em ratos tratados com FK506<sup>37</sup>.

É possível que o aumento marcante nas bandas de NHE3 e  $\text{H}^+$ -ATPase presente em pacientes com LTA represente um mecanismo compensatório em resposta a uma secreção maior de bicarbonato induzida pelo transportador pendrina. A disfunção tubular renal apresentada por alguns pacientes com LTA estudados aqui é, porém, difícil de ser explicada apenas com base nas alterações nas proteínas transportadoras renais descritas. A probabilidade de que outros transportadores estejam envolvidos na acidose metabólica relacionada à LTA não pode ser excluída.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico envolve critérios epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. O diagnóstico laboratorial consiste na identificação do parasita por meio da pesquisa direta ou indireta. O exame direto é feito pela identificação de formas amastigotas em material obtido por escarificação da lesão, aspiração ou biópsia da borda da lesão e corada pelo Giemsa ou Leishman. A probabilidade de se encontrar a *Leishmania* é menor quando a duração da lesão é maior, sendo de 100% nos casos em que o agente é a *L. braziliensis* e é pesquisado nos dois primeiros meses de evolução e em apenas 20% dos casos após 12 meses de doença<sup>41</sup>.

A identificação do agente também pode ser feita por cultura, usando meios específicos, pois a *Leishmania* cresce bem em temperatura ambiente (24 a 26°C). O mais usado é o ágar-sangue de Novy e McNeal, modificado de Nicolle-NNN. A sensibilidade deste método é de 50% para a *L. braziliensis*. Outra forma de diagnóstico parasitológico é a inoculação em animais de laboratório, como em hamster; entretanto, além de apresentar variação quanto à espécie inoculada, ainda demora de dois a nove meses para que a lesão se desenvolva.

## TRATAMENTO

Na maioria dos casos de LTA do Velho Mundo ocorre cura espontânea entre 2 e 15 meses após o início do quadro, dependendo da espécie de *Leishmania* envolvida. Na LTA do Novo Mundo, quando a *Leishmania* envol-

vida é a *L. braziliensis*, a cura espontânea é lenta e ocorre em apenas 10% dos pacientes, quando a lesão é única e menor que 10mm. As lesões não tratadas podem causar cicatrizações desfigurantes, com impacto negativo na qualidade de vida com consequências sociais para o paciente.

A maioria das lesões é tratada para acelerar a cicatrização, reduzir as deformidades cicatriciais, prevenir disseminação e diminuir o risco de recorrências<sup>42</sup>. O tratamento é estimulado quando existem várias lesões (> 5 a 10), as lesões são grandes (> 4 a 5cm), apresentam duração de mais de seis meses e/ou a lesão é localizada em áreas que possam trazer resultados cosméticos desfavoráveis ou sobre articulações<sup>43</sup>.

O uso medicinal de compostos de antimônio para diversos fins terapêuticos é conhecido desde a Antiguidade. Os antimoniais trivalentes causavam efeitos colaterais graves e indesejáveis, como intolerância gastrintestinal e efeitos cardiotoxícos. Eles foram substituídos pelos antimoniais pentavalentes ( $\text{Sb}^v$ )<sup>44</sup>. Durante a Segunda Guerra Mundial, surgiu na França o antimoniatto de N-metilglucamina – antimoniatto de meglumina (Glucantime<sup>®</sup>), que até os dias atuais é um dos mais usados em todo o mundo.

Os dois medicamentos mais usados são antimoniatto de meglumina (Glucantime<sup>®</sup>) e o estibogluconato de sódio (Pentostan<sup>®</sup>). O mecanismo de ação não é totalmente conhecido, mas sabe-se que a droga inibe a atividade glicolítica e as vias oxidativas dos ácidos graxos nas formas amastigotas<sup>45</sup>. Os efeitos colaterais mais comuns são artralgia, mialgia, inapetência, cefaleia, febre, vômitos, tonturas. Outros efeitos colaterais mais graves e que limitam o uso destes são cardiotoxicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, principalmente em pacientes idosos. São contraindicados em gestantes.

No Brasil, o medicamento mais usado é o antimoniatto de meglumina, sendo bastante eficaz no tratamento da *leishmaniose* cutânea, mucocutânea e visceral. Ele induz rápida regressão das lesões. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a dose de 20mg/ $\text{Sb}^v$ /kg/dia por 20 dias seguidos. Não havendo cicatrização completa da lesão após três meses do término do tratamento, o esquema deverá ser repetido, só que por 30 dias. Na forma mucosa, deve-se usar a mesma dose por 30 dias seguidos.

Falência no tratamento com antimoniais pentavalentes é descrita, dependendo da espécie de *Leishmania* envolvida. Na LTA do Novo Mundo, observou-se falência no tratamento em 7% dos casos na Bolívia<sup>46</sup>, 16% no Brasil<sup>47</sup> e até 39% na Colômbia<sup>48</sup>. Em razão desses insucessos com os antimoniais, bem como pelos efeitos tóxicos, medicações opcionais são usadas no tratamento da LTA.

A anfotericina B é a segunda droga mais usada, tanto na sua forma convencional, quanto na forma lipossomal, com bons resultados, inclusive naqueles casos com resistência aos antimoniais. Ela é considerada mais eficaz nos casos de LTA mucosa<sup>3</sup>. Em alguns locais, é

utilizada como droga de primeira linha. Recentemente, foi introduzido o uso da anfotericina B lipossomal (AmBissome®) no tratamento da *leishmaniose visceral* com sucesso em vários países, inclusive no Brasil<sup>49</sup>. Essa é uma formulação da anfotericina B que praticamente elimina a nefrotoxicidade e mantém a mesma eficácia. Na LTA existem poucos relatos do seu uso no tratamento. O principal fator limitante é o elevado custo, o que inviabiliza seu uso nas regiões mais pobres, coincidentemente aquelas de maior incidência de LTA.

Outras drogas opcionais também usadas no tratamento da LTA são: pentamidina, miltefosina, paromomicina e derivados azólicos. A pentamidina age interferindo com a síntese do DNA, modificando a morfologia do cinetoplasto e fragmentação da mitocôndria do parasita<sup>50</sup>. Esta droga mostra-se tão eficaz quanto os antimonais<sup>51</sup>, mas também apresenta efeitos colaterais importantes, como hipoglicemia e hiperglicemia, dor no local de injeção, gosto metálico, cefaleia, congestão nasal e dispnéia.

A miltefosina, inicialmente usada para tratamento de câncer, foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da LTA. Quando usado para o tratamento da LTA, apresentou taxa de cura similar aos antimonais em alguns países, mas a resposta clínica é variável, devendo-se ter atenção especial quando usada no tratamento de LTA adquirida nas Américas<sup>52</sup>. A cura é mais lenta quando comparada aos antimonais<sup>53</sup>. As vantagens do seu uso em relação aos antimonais são a via oral e menos efeitos colaterais, principalmente náuseas, vômitos, diarreia e elevação da creatinina<sup>54</sup>. É uma opção para pacientes com leishmaniose resistente aos antimonais ou que exibem resistência cruzada à anfotericina B<sup>55</sup>.

A paromomicina é um aminoglicosídeo que pode ser usado por via parenteral ou intralésional. Estudo de meta-análise demonstrou que ela é tão eficaz quanto os antimonais<sup>56</sup>. A paromomicina foi comparada recentemente com a anfotericina B no tratamento da LV em Bihar (Índia), demonstrando ser tão eficaz quanto a primeira, no entanto, também com efeitos colaterais frequentes<sup>57</sup>.

Alopurinol isoladamente, ou em associação com antimonais, é usado no tratamento de LTA no Velho Mundo e no Novo Mundo, com resultados controversos<sup>5</sup>. Outras drogas são testadas, porém ainda com resultados inconsistentes, como a azitromicina, o cetoconazol, a rifampicina.

Terapias locais como uso de paromomicina, cetococonazol, antimonais, azitromicina e imiquimod demonstram resultados variáveis e são mais adotadas na LTA do Velho Mundo, não sendo usadas na LTA do Novo Mundo pelo risco de progressão da doença para a forma mucosa<sup>5</sup>.

Tratamentos físicos baseiam-se no fato de as formas promastigotas serem sensíveis ao uso de calor e frio locais, porém também são usados apenas na LTA do Velho Mundo. A combinação de antimonais e imunomoduladores pode ser um tratamento alternativo para pacientes

com LTA refratários ao uso isolado de antimonais<sup>5</sup>. A imunoterapia pode ser usada em pacientes que têm resposta imune deficiente contra o parasita, sendo, portanto, uma forma de aumentar a resposta imune específica. Antígenos da *Leishmania*, isoladamente ou em associação com outros antígenos, como BCG, são utilizados com sucesso parcial na LTA<sup>3</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1999; 354: 1191-1199.
2. Roberts LJ, Handeman E, Foote SJ. Leishmaniasis. *Br Med J* 2000; 321: 801-804.
3. Gontijo B, Carvalho ML. American cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36: 71-80.
4. World Health Organization. Division of Control of Tropical Disease. Leishmaniasis. Geneva, 2000. Disponível em <http://www.who.int/health-tropics/leishmaniasis.htm> (accessed January 2011).
5. Goto H, Lindoso JAL. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 419-433.
6. Salgado Filho N, Ferreira TM, Costa JM. Envolvimento da função renal em pacientes com leishmaniose visceral (calazar). *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36: 217-221.
7. Chaigne V, Knefati Y, Lafarge R *et al*. A patient with visceral leishmaniasis and acute renal failure in necrotizing glomerulonephritis. *Nephrologie* 2004; 25: 179-183.
8. Duvic C, Nedelec G, Debord T *et al*. Important parasitic nephropathies: update from recent literature. *Nephrologie* 1999; 20: 65-74.
9. Melby PC, Kreutzer RD, McMahon-Pratt D *et al*. Cutaneous leishmaniasis: review of 59 cases seen at the National Institute of Health. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 924-937.
10. Cucé LC, Belda J, Dias W. Nephrotoxicity to Glucantime® in the treatment of leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1990; 32: 249-251.
11. Rodrigues MLO, Costa RS, Souza CS *et al*. Nephrotoxicity attributed to meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of generalized cutaneous leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1999; 41: 33-37.
12. Sampaio RNR, Paula CDR, Sampaio JHD *et al*. Avaliação da tolerância e nefrotoxicidade do antimonial pentavalente administrado na dose de 40mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia por 30 dias na forma cutânea-mucosa de leishmaniose. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30: 457-467.
13. Daher E, Silva Junior G, Oliveira J *et al*. Renal abnormalities in patients with american cutaneous leishmaniasis [abstract MO226]. Abstracts from the World Congress of Nephrology, 2011, Vancouver, Canada. Disponível em <http://www.abstracts2view.com/wcn> (accessed April 2011).
14. Balsan M, Fenech F. Acute renal failure in visceral leishmaniasis treated with sodium stibogluconate. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; 86: 515-516.
15. Veiga JPR, Khanan R, Rosa TT *et al*. Pentavalent antimonial nephrotoxicity in the rat. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1990; 32: 304-309.
16. Oliveira RA, Diniz LF, Teotônio LO *et al*. Renal dysfunction in patients with American cutaneous leishmaniasis. *Kidney Int* 2011; 80: 1099-1106.
17. Lima Verde EM, Lima Verde FAA, Lima Verde FA *et al*. Evaluation of renal function in human visceral leishmaniasis (kala-azar): a prospective study on 50 patients from Brazil. *J Nephrol* 2007; 20: 432-438.
18. Veiga JP, Rosa TT, Kimachi T *et al*. Renal function in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent compounds. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1985; 27: 298-302.
19. Oliveira RA, Silva Junior GB, Souza CJ *et al*. Evaluation of renal function in leprosy: a study of 59 consecutive patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 256-262.

20. Chugh KS, Kaur S, Kumar B *et al.* Renal lesions in leprosy amongst north Indian patients. *Postgrad Med J* 1983; 59: 701-711.
21. Ponce P, Ramos A, Ferreira ML *et al.* Renal involvement in leprosy. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 81-84.
22. Drutz DJ, Gutman RA. Renal manifestations of leprosy: glomerulonephritis, a complication of arythema nodosum leprosum. *Am J Trop Med Hyg* 1973; 22: 496-502.
23. Sricharan V, Venkatesan K, Bharadwaj VP, Girdhar BK. Renal functions in lepromatous leprosy patients. *Lepr India* 1981; 53: 437-442.
24. Silva Junior GB, Daher EF. Renal involvement in leprosy: retrospective analysis of 461 cases in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2006; 10: 107-112.
25. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55: 1-28.
26. Russo LM, Bakris GL, Comper WD. Renal handling of albumin: a critical review of basics concepts and perspective. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 899-919.
27. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH *et al.* Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 901-906.
28. Barkis GL. Microalbuminuria and cardiovascular disease. UpToDate 19.2. Disponível em <http://www.uptodate.com> (accessed in November 2011).
29. Elnojomi N, Musa AM, Younis BM *et al.* Surrogate markers of subtle renal injury in patients with visceral leishmaniasis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 872-875.
30. Martin PY, Abraham WT, Leiming X *et al.* Selective V2-receptor vasopressin antagonism decreases urinary aquaporin-2 excretion in patients with chronic heart failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2165-2170.
31. McKee JA, Kumar S, Ecelbarger CA *et al.* Detection of Na<sup>+</sup> transporter proteins in urine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2128-2132.
32. Klingenberg M. Membrane protein oligomeric structure and transport function. *Nature* 1981; 290: 449-454.
33. Zhou H, Yuen PST, Pisitkun T *et al.* Collection, sotorage, preservation and normalization of human urinary exosome for biomarkers discovery. *Kidney Int* 2006; 69: 1471-1476.
34. Gonzales PA, Pisitkun T, Hofferti JD *et al.* Large-scale proteomics and phosphoproteomics of urinary exosomes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 363-379.
35. Soleimani M, Greeley T, Petrovic S *et al.* Pendrin: an apical Cl<sup>-</sup>/OH<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger in the kidney cortex. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F356-F364.
36. Petrovic S, Ma L, Wang Z, Soleimani M. Identification of an apical Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger in rat kidney proximal tubule. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 285: C608-C617.
37. Mohebbi N, Mihailova M, Wagner CA. The calcineurin inhibitor FK506 (tacrolimus) is associated with transient metabolic acidosis and altered expression of renal acid-base transport proteins. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F499-F509.
38. Amlal H, Petrovic S, Xu J *et al.* Deletion of the anion exchanger Slc26a4 (pendrin) decreases apical Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger activity and impairs bicarbonate secretion in kidney collecting duct. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 299: C33-C41.
39. Gao X, Eladari D, Levief F *et al.* Deletion of hensin/DMBT1 blocks conversion of β- to α-intercalated cells and induces distal renal tubular acidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 21872-21877.
40. Al-Awqati Q. Terminal differentiation in epithelia: the role of integrins in hensin polymerization. *Annu Rev Physiol* 2011; 73: 401-412.
41. Furtado T. Critérios para diagnóstico de LTA. *An Bras Dermatol* 1980; 65: 51-86.
42. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saraiva NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005; 366: 1561-1577.
43. Weina PJ, Neafee RC, Wortmann G *et al.* Old world leishmaniasis: an emerging infection among deployed US military and civilian workers. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1674-1680.
44. Rath S, Trivelin LA, Imbrunito TR *et al.* Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. *Química Nova* 2003; 26: 550-555.
45. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 111-126.
46. Bermudez H, Rojas E, Garcia L *et al.* Generic sodium stibogluconate is as safe and effective as branded meglumine antimoniate, for the treatment tegumentary leishmaniasis in Isiboro Secure Park, Bolivia. *Ann Trop Med Parasitol* 2006; 100: 591-600.
47. Oliveira Neto MP, Schubach A, Mattos M *et al.* A low-dose antimony treatment in 159 patients with American cutaneous leishmaniasis: extensive follow-up studies (up to 10 years). *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 651-655.
48. Palacios R, Osorio LE, Grajales LF, Ochoa MT. Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania viannia* species. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64: 187-193.
49. Amato VS, Tuon FF, Camargo RA *et al.* Can we use a lower dose of liposomal amphotericin B for the treatment of mucosal american leishmaniasis? *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85: 818-819.
50. Amato V, Amato J, Nicodemo A *et al.* Treatment of mucocutaneous leishmaniasis with pentamidine isothionate. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125: 492-495.
51. Tuon FF, Amato VS, Graf M *et al.* Treatment of New World cutaneous leishmaniasis – a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol* 2008; 47: 109-124.
52. David CV, Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatol Ther* 2009; 22: 491-502.
53. Soto J, Rea J, Balderrama M *et al.* Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78: 210-211.
54. Soto J, Toledo J, Gutierrez P *et al.* Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis* 2001; 33: E57-E61.
55. Hadigui R, Boucher P, Khamesipour A *et al.* Glucantime resistant *Leishmania tropica* isolated from Iranian patients with cutaneous leishmaniasis are sensitive to alternative antileishmania drugs. *Parasitol Res* 2007; 101: 1319-1322.
56. Kim DH, Chung HJ, Bleys J *et al.* Is paromomycin an effective and safe treatment against cutaneous leishmaniasis? A meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3: e381.
57. Sundar S, Jha TK, Thakur CP *et al.* Injectable paromomycin for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med* 2007; 356: 2571-2581.



## A DOENÇA DE CHAGAS E O RIM

Gabriel Melo de Oliveira

Nestor Schor



## A DOENÇA DE CHAGAS

## ASPECTOS GERAIS

Em 1909, Oswaldo Cruz anunciou formalmente na Academia Nacional de Medicina a descoberta da tripanossomíase americana, chamada posteriormente de doença de Chagas. Este processo iniciou-se em 1907, pelo médico sanitário Carlos Chagas, que conseguiu descobrir o parasita, denominado *Trypanosoma cruzi*, descrever seu ciclo evolutivo, o vetor e seus hábitos, seus reservatórios, além da própria doença<sup>1</sup>. A distribuição geográfica estende-se por todo o continente americano<sup>2</sup>. Estima-se que 17 milhões de pessoas estejam infectadas e cerca de 100 milhões de pessoas estejam sob risco de infecção. Estima-se que a incidência esteja em torno de 700.000 a 800.000 novos casos por ano e que 45.000 pacientes venham a óbito devido a complicações cardíacas no continente americano<sup>3,4</sup>. No Brasil, acredita-se que 4 a 6 milhões estejam infectadas pelo parasita. Segundo a base de dados do Ministério da Saúde (Data/SUS), as doenças relacionadas à pobreza são responsáveis por 82, 5 mil mortes a cada ano. A doença de Chagas em 2005 foi a causa de óbito de 4.916 pessoas, sendo considerada a mais grave doença crônica transmissível no Brasil<sup>5</sup>. Apesar da recente notificação da interrupção da transmissão pelo vetor *Triatoma infestans* (uma das espécies do inseto hematófago) no Brasil, outras espécies de triatomíneos continuaram a transmitir a doença<sup>6</sup>. Várias ocorrências da doença de Chagas têm sido registradas nas duas últimas décadas na região amazônica através de levantamentos sorológicos, diagnósticos de casos isolados ou as chamadas microepidemias<sup>6,7</sup>. Outro ponto importante é o surgimento de surtos em outras localizações, tanto endêmicas quanto não endêmicas, através da infecção pela ingestão de alimentos *in natura* como: açaí, bacaba (ou bacabaçu, palmeira nativa da Amazônia, com frutos

que são ingeridos *in natura* ou como suco) e caldo de cana. Os casos confirmados de infecção por via oral apresentam curso agudo e grave e com sintomatologia clínica diferenciada da classicamente descrita<sup>8,9</sup>.

CARACTERÍSTICAS DA INFECÇÃO PELO *T. CRUZI*

A doença de Chagas possui como vetor invertebrado, o inseto hematófago triatomíneo (conhecido popularmente como barbeiro, chupança ou procofé), que pertence à ordem *Hemiptera*, apresentando como os mais importantes do ponto de vista da transmissão as espécies *Triatoma infestans*, *Triatoma sordida* e *Panstrongylus megistus* (Fig. 26.1). A forma replicativa do parasita no hospedeiro invertebrado é chamada de epimastigota, e no, hospedeiro vertebrado, amastigota. A forma infectante deste protozoário é denominada de tripomastigota metacíclica e é encontrada na porção final do intestino do inseto vetor, sendo liberada quando da defecação que ocorre após a alimentação do inseto. A transmissão vetorial do *T. cruzi* ocorre durante a alimentação do inseto hematófago, que deposita as fezes contendo a forma infectante do parasita na pele. Através da lesão provocada pela picada do inseto ou pelo espalhamento para áreas feridas ou para mucosas, o parasita alcança o tecido subjacente e a corrente sanguínea do hospedeiro<sup>10</sup>.

As principais vias de transmissão da doença de Chagas são:

1. Vetorial: aquelas que estão ligadas diretamente à presença do vetor invertebrado, ou seja, o triatomíneo.
2. Transfusão de sangue.
3. Congênita.
4. Via oral, por meio da ingestão de alimentos contaminados.



Figura 26.1 – Principais espécies de barbeiros. Os gêneros considerados de importância médica e as principais espécies transmissoras da doença de Chagas são a *Triatoma infestans* (A), caracterizando-se por ser domiciliada, com raros focos silvestres, vivendo nas frestas de parede, galinheiros e currais. O *Triatoma sordida* (B) também é uma espécie domiciliada, localizando-se algumas vezes no peridomicílio e no meio silvestre em troncos de árvore, raízes expostas, palmeiras e bromélias. O *Panstrongylus megistus* (C) também é uma espécie domiciliada e encontrada no peridomicílio em ninhos de pássaros e de gambás, mais comum nos estados do norte e nordeste brasileiro.

Devemos considerar fatores que aumentam a suscetibilidade à infecção, como, por exemplos, a amplitude de hospedeiros (mamíferos e insetos) deste parasita, que resulta em sua dispersão em todos os biomas e em todos os estratos florestais por diferentes estratégias e a interferência do homem ao meio ambiente: desmatamentos, ocupações irregulares, loteamentos, hábito de caçar animais em ambientes silvestres e a produção agrícola nestas áreas. Devemos considerar também a presença de marsupiais didelfídeos (gambás), pois mantêm altas prevalências da infecção natural por *T. cruzi*, possuem capacidade de manter o ciclo de multiplicação extracelular do parasita nas “glândulas de cheiro” e a de colonizar domicílio e peridomicílio em áreas florestais muito devastadas<sup>10,11</sup>.

## ASPECTOS CLÍNICOS

### Fase aguda

A doença de Chagas apresenta duas formas clínicas: aguda e crônica. Por sua vez, a fase crônica pode ser assintomática ou sintomática. A fase aguda caracteriza-se por ser de curta duração com sintomatologia clínica, geralmente inespecífica e frequentemente branda. Pode passar despercebida, não notificada ou incorretamente diagnosticada. Promove 2 a 7% de mortalidade, sendo que 8 entre 10 casos apresentam acometimento cardíaco, a miocardite chagásica aguda. No local da picada pode desenvolver uma lesão volumosa, eritematosa e edematosa, chamada de “chagoma de inoculação” e, se o material infectante for levado ao olho, há ocorrência de conjuntivite com edema da pálpebra, também conhecido por “sinal de Romaña”, cuja duração por mais de 30 dias permite a diferenciação clara das conjuntivites virais e bacterianas<sup>10,11</sup>.

Principais queixas relatadas pelo paciente durante a fase aguda da infecção pelo *T. cruzi* são: febre prolongada, anorexia, adinamia e mal-estar geral. No exame físico pode ser observado o aumento do volume dos linfonodos e hepatosplenomegalia. Deve ser observada a presença de sinais relacionados à insuficiência cardíaca,

como cansaço, dor no peito e intolerância ao exercício. Em crianças, podem ocorrer alterações sensoriais e neurológicas indicativas de eventual meningoencefalite e outras afecções neurológicas<sup>10</sup>.

### Diagnóstico durante a fase aguda

O diagnóstico pode ser feito através do conjunto de procedimentos como:

**Anamnese** – a pergunta principal é se o paciente identificou em sua moradia a presença do triatomíneo (barbeiro). Correlacionar a epidemiologia social como local de moradia em área endêmica, recente viagem a área endêmica, familiares ou vizinhos com sintomatologia semelhante, ingestão de alimentos *in natura* (caldo de cana, bacaba e especialmente o açaí), contato com vetores vertebrados, principalmente gambás e tatus. Ocorrência de transfusão de sangue ou transplante de órgãos. Atualmente também deve-se observar o aumento da incidência da ocorrência concomitante da doença de Chagas e da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), que tem permitido a descrição de manifestações clínicas peculiares<sup>10,11</sup>.

**Laboratorial** – o hemograma pode apresentar diminuição do valor de hematócrito, hematimetria e presença ou não de anisocitose. Quanto à série branca, podem-se observar leucocitose e aumento do valor absoluto de linfócitos. Contrariamente, em alguns casos podemos observar leucopenia e linfopenia, dependendo do estágio da infecção. Também pode haver alteração nos valores plaquetários. Em pacientes com miocardite aguda há elevação dos níveis de creatinase isotipo MB (CK-MB) relacionados à lesão inflamatória do miocárdio<sup>10,11</sup>.

**Eletrocardiografia e ecocardiograma** – o ECG apresenta traçados compatíveis com bloqueios atrioventriculares de 1º, 2º e 3º grau, sendo que o de 2º grau é o de maior incidência e pode ser transitório. Verificam-se arritmias, como bradicardia e taquicardia sinusal (dependendo do momento da infecção, pois há oscilação dos valores da pressão arterial), extrassístoles ventriculares e taquicardia

ventricular. Também podemos observar onda T prolongada e de baixa voltagem, aumento da duração da onda P e do intervalo QT. Em alguns casos notam-se alterações difusas no segmento ST e infra ou supraniveladamente de T. A ecocardiografia pode demonstrar aumento das câmaras, diminuição da fração de encurtamento e de ejeção<sup>10,12</sup>.

**Etiológico** – na fase aguda da doença de Chagas, o diagnóstico laboratorial é baseado na observação do parasita presente no sangue dos indivíduos infectados. Pode ser feito através de testes parasitológicos diretos como exame de sangue a fresco, esfregaço e gota espessa. O teste direto a fresco é mais sensível que o esfregaço corado e deve ser o método de escolha para a fase aguda. Caso estes testes sejam negativos, devem ser usados métodos de concentração. Os testes de concentração (micro-hematócrito ou Strout) apresentam 80 a 90% de positividade e são recomendados no caso de forte suspeita de doença de Chagas aguda e negatividade do teste direto a fresco. O diagnóstico etiológico poderá ser realizado pela presença de anticorpos no soro, através de testes sorológicos, sendo os mais utilizados imunofluorescência indireta (IFI), hemaglutinação (HAI) e *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA)<sup>10,11</sup>.

Em relação aos testes sorológicos convencionais, a especificidade dos ensaios tem sido questionada devido à frequência de infecções com outros tripanossomatídeos que circulam na mesma área geográfica do *T. cruzi* (*Leishmania* spp. e *T. rangeli*) e são responsáveis pela antigenicidade cruzada e resultados falso-positivos, podendo levar a diagnóstico incorreto e tratamento inadequado promovendo o agravamento do quadro clínico do paciente. Um diagnóstico preciso requer confirmação por teste parasitológico<sup>10,13</sup>.

### Fase crônica

A fase crônica pode ser dividida em assintomática (indefinida) ou sintomática (cardíaca ou digestiva). Em aproximadamente 10 a 20 anos, 20 a 30% dos pacientes sobreviventes à fase aguda e portadores assintomáticos da doença desenvolverão algum tipo de sintomatologia. Dentro deste percentual de sintomáticos, a incidência é de 3% para a forma neuronal, 6% apresentará a forma digestiva (megacólon e megaesôfago), e 25 a 30%, a forma cardíaca<sup>11,14</sup>.

### TRATAMENTO

O objetivo da terapêutica específica é a atuação sobre os parasitas na corrente sanguínea ou nos tecidos, visando à diminuição ou erradicação da parasitemia, encurtando assim o período sintomático da fase aguda da infecção e diminuindo, ao menos teoricamente, a probabilidade de desenvolvimento da fase crônica da doença de Chagas. As drogas até o momento são tóxicas e demandam tratamento prolongado, sob cuidadosa supervisão médica ambulatorial. Agem tanto na forma tripomastigotas quanto nas amastigotas intracelulares. No entanto, a

utilização na fase crônica ainda é controversa, dadas as incertezas sobre seu potencial para reduzir manifestações clínicas e o desenvolvimento da miocardiopatia chagásica dilatada<sup>10,14</sup>.

O único fármaco disponível para o tratamento é o benzonidazol (100mg). Este fármaco é um derivado nitroimidazólico e está indicado na dose de 5 a 7mg/kg/dia por 60 dias. Seus efeitos colaterais compreendem erupções cutâneas após 7 a 10 dias de tratamento, podendo surgir aumento dos linfonodos e febre, indicando a interrupção do tratamento. Outros efeitos são a polineuropatia periférica e granulocitopenia. Portanto, é fundamental o acompanhamento clínico rigoroso com a realização de hemogramas semanais<sup>15</sup>.

O acompanhamento da eficácia terapêutica apoia-se nos resultados do xenodiagnóstico ou hemocultura e das reações sorológicas pós-tratamento. O xenodiagnóstico é o recurso laboratorial mais utilizado para o acompanhamento da supressão parasitológica, muitas vezes apenas transitória, principalmente quando o tratamento é feito na fase indeterminada. O tratamento na fase aguda ou no início da fase indeterminada geralmente induz a negatização dos testes sorodiagnósticos. Porém, isso não ocorre mais tardiamente na fase indeterminada, ou quando as manifestações da fase crônica já estão estabelecidas<sup>10</sup>.

### LESÃO RENAL AGUDA E INFECÇÃO EXPERIMENTAL PELO *T. CRUZI*

Fritz Köberle, em 1968, avalia a da doença de Chagas e descreve detalhadamente os sintomas da fase aguda e sugere a relação entre a presença de edemas e nefrite aguda, conforme descrito no respectivo trecho: ... *an edema of elastic consistency may appear during the second week. it may be localized (chiefly in the face) or generalized, sometimes suggesting an acute nephritis, and subsides spontaneously with the other symptoms...*<sup>16</sup> Além disso, alguns autores descrevem a forma disseminada da infecção experimental durante a fase aguda, porém a presença do parasita nos tecidos é predominantemente associada a musculatura cardíaca, esquelética e também sistema nervoso<sup>11</sup>.

O acometimento renal advindo da infecção pelo *T. cruzi* é pouco abordado pela literatura, sem que haja inclusive uma detalhada abordagem sobre a infecção do parasita no tecido renal. Observamos que alguns trabalhos descrevem a presença do parasita no rim, mesmo que em pequeno número, contudo não abordam quais seriam as consequências desta infecção neste importante órgão vital<sup>17,18</sup>. A maioria dos trabalhos que relacionam o rim e a doença de Chagas pontua a questão de transplante de órgãos<sup>19,20</sup>.

Em 2004 foi descrito o surgimento de patogenia desconhecida para as cepas de *T. cruzi* na região amazônica. Em uma microepidemia, quatro pacientes demonstraram grave acometimento cardíaco e sintomatologia clínica que incluía: febre súbita, mialgia, dispneia e sinais



de insuficiência cardíaca. O diagnóstico foi confirmado por exames específicos, especialmente QBC (*quantitative buffy coat*) e xenodiagnóstico natural. Apesar do tratamento com benzonidazol, três pacientes morreram com miocardite grave, insuficiência renal aguda e tamponamento cardíaco<sup>21</sup>.

Nossos resultados experimentais demonstram claramente a presença marcante da lesão renal aguda no início da infecção e sua conexão com a insuficiência cardíaca aguda, formando o que chamamos o eixo cárdio/renal<sup>22</sup>, influenciando diretamente na morbi/mortalidade da doença (Fig. 26.2).

A infecção experimental pelo *T. cruzi* promove lesão renal aguda, em estágios precoces da infecção, anteriormente ao pico de parasitemia (presença de parasitas na corrente sanguínea), e miocardite aguda. Esta lesão renal não está relacionada à presença ou multiplicação parasitária, e sim diminuição do fluxo sanguíneo promovendo comprometimento parcial dos túbulos proximais, micro-hemorragias e congestão capilar<sup>23</sup>. Recentemente observamos que as células mesangiais apresentam altos níveis de óxido nítrico e citocinas pró-inflamatórias no sobrenadante de cultura quando infectadas pelo *T. cruzi*. Além disso, estas células apresentam menor suscetibilidade à infecção, porém maior comprometimento da integridade e viabilidade celular. Acreditamos que o óxido nítrico, sabidamente um potente microbicida, apresenta uma função antagonista na infecção protegendo a célula na invasão do parasita e lesando a própria célula<sup>24</sup> (Fig. 26.3).

Dessa maneira, sugerimos em relação à lesão renal e à infecção pelo *T. cruzi*:

1. Que em pacientes de regiões endêmicas ou com a possibilidade de infecção pelo parasita seja realizada a avaliação de parâmetros renais como dosagem de ureia e creatinina no plasma e mensurado o ritmo de filtração glomerular (depuração de creatinina por 24 horas).
2. Que seja realizado um diagnóstico diferencial (em relação a outras antrozooses, como *Leishmania* spp.) rápido e preciso da doença. Quanto mais próxima a infecção, maior é a probabilidade de observarmos a presença do comprometimento renal.

Ressaltamos que durante a rotina hospitalar aproximadamente 67% dos pedidos de exames hospitalares não consta requisição para creatinina e que em 18% dos casos é pedido somente para se realizar uma vez a dosagem desta substância. No caso da doença de Chagas, o acometimento renal possui gravidade variável e é transitório. Também podemos configurar a respectiva lesão como oculta. Os valores de creatinina podem ser normais, porém não indicam que não há comprometimento renal, mas que provavelmente ainda irá, esteja ou já tenha ocorrido. Por estes motivos consideramos imprescindível que seja realizada a taxa de depuração de creatinina e o acompanhamento da função renal durante todo o procedimento clínico<sup>25</sup>.

3. Dosagem de eletrólitos como sódio e potássio, avaliar a presença de anemia e a presença de comorbidades, como hipertensão arterial.

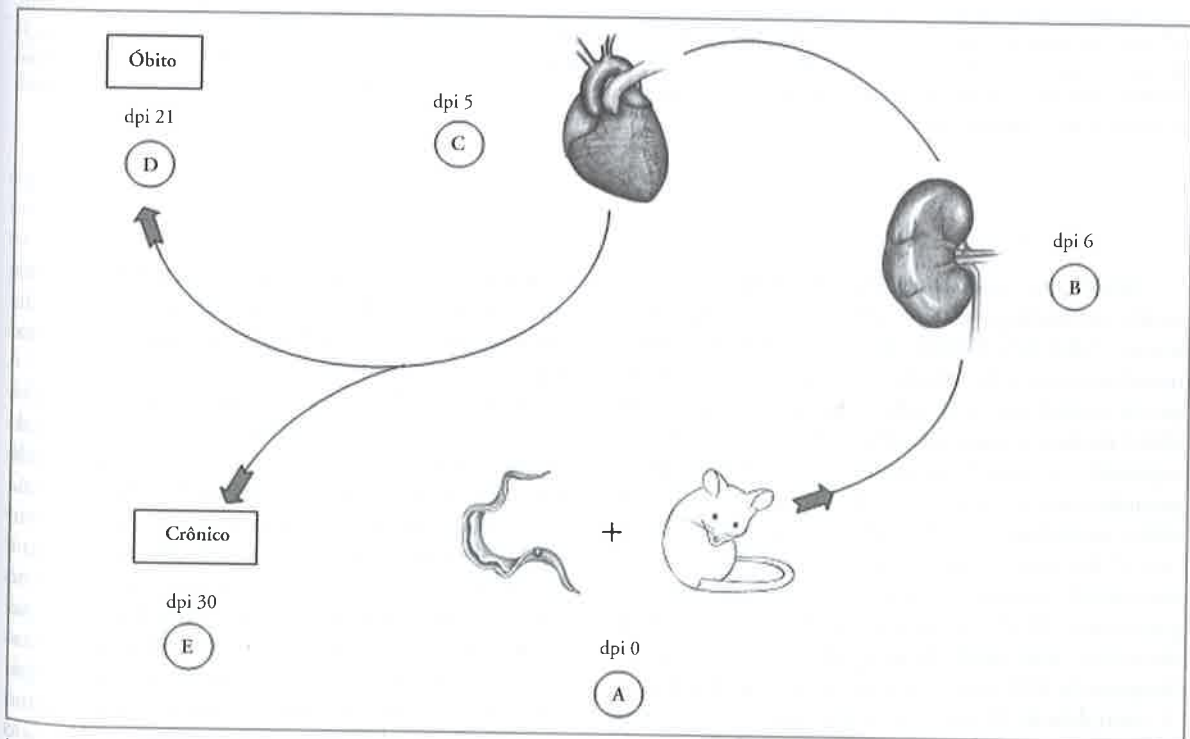
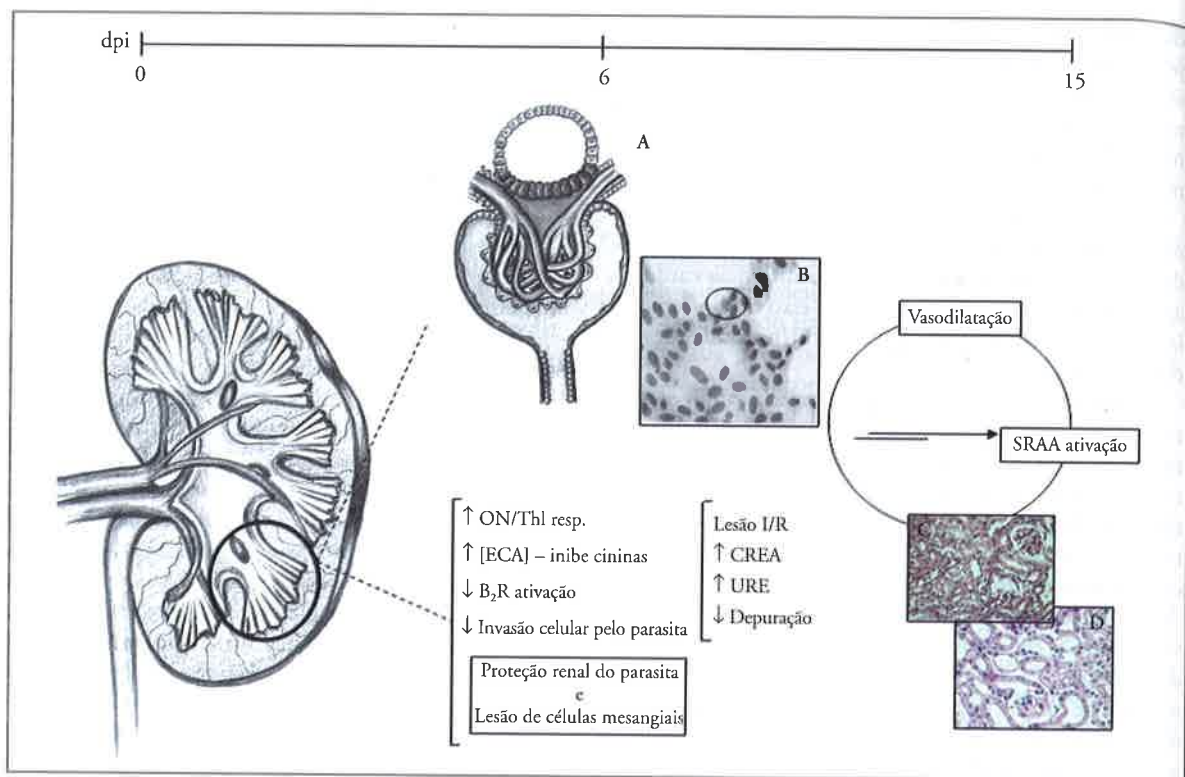


Figura 26.2 – Progressão da infecção experimental. Nosso modelo experimental, o camundongo Balb/c e cepa Y de *T. cruzi* foi infectado (dpi 0) por via intraperitoneal com alta carga de parasitas (A). Logo no dpi 6 podemos observar a lesão renal aguda (B) que articula o eixo cárdio/renal e afeta o coração que, por sua vez se encontra no dpi 15 debilitado pela intensa miocardite aguda (C). Entre 3 e 4 semana de infecção dpi 21 os animais que não resistem vão a óbito (D) e os sobreviventes, em torno de 20%, evoluem para a fase crônica (dpi 30) (E). dpi = dias pós-infecção.



**Figura 26.3** – Mecanismos da lesão renal aguda em camundongos infectados pelo *T. cruzi*. Entre o dpi 0 e 15 é possível observar a lesão renal aguda e o início da conexão entre rim e coração. A presença ou alguma substância secretada pelo parasita (*chagastoxina*) dispara a resposta pró-inflamatória do tipo Th1, através de citocinas INF-gama e TNF-alfa na tentativa de controlar a infecção. Neste momento há liberação de óxido nítrico, principalmente pelas células mesangiais. O óxido nítrico (ON), associado alta concentração de enzima conversora de angiotensina (ECA) no endotélio renal, inibe a invasão dos parasitas nas células renais (B). Isto ocorre através da ação microbicida do ON, a inibição das cininas pela ECA e a baixa ativação dos receptores de bradicinina do tipo 2 ( $B_2R$ ). Em nível sistêmico, apesar da ação microbicida do ON, paradoxalmente, há um efeito negativo de comprometimento da viabilidade celular e a indução da vasodilatação que é percebida pelo aparelho justaglomerular (A) e promovendo a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Podemos observar no dpi 6 danos aos túbulos proximais e congestão dos capilares (C, D), dessa forma há elevação dos níveis plasmáticos de creatinina e ureia.

Acreditamos que a conexão cárdio/renal está intimamente vinculada ao sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA)<sup>26</sup>. Porém, diferentemente de outros modelos, como o de infarto do miocárdio, este sistema parece atuar de forma peculiar<sup>26</sup>. Bloqueamos a ação do SRAA de duas formas separadamente, através do uso de captopril (12,5mg), losartana potássica (50mg) e de espironolactona (25mg). O uso de captopril reduziu em 30% a mortalidade de camundongos suscetíveis à infecção. O bloqueio da aldosterona reduziu em 40% esta mortalidade, porém o bloqueio dos receptores para angiotensina ( $AT_1R$ ) aumentou em 20% a mortalidade durante o curso agudo da infecção. Acreditamos que o bloqueio do SRAA não seja a única causa da diminuição de mortalidade. O uso experimental do captopril está relacionado à modulação anti-inflamatória<sup>28</sup>. Em relação à losartana parece que o efeito ionotrópico positivo destes receptores seja necessário para o animal durante o curso da fase aguda. A aldosterona parece também estar envolvida de diversas formas neste modelo<sup>29</sup>, porém uma

das influências benéficas que podemos afirmar é a contenção da perda de potássio, que é muito grave (15º dia pós-infecção) em camundongos infectados pelo *T. cruzi* (Fig. 26.4).

Utilizamos de forma terapêutica e experimental a associação entre o benzonidazol (100mg), utilizado pela sua ação tripanocida, e a espironolactona. O protocolo utilizado foi: benzonidazol (100mg/kg), via oral, uma vez ao dia e por 20 dias consecutivos. Associamos com espironolactona (25mg/kg), via oral, uma vez por dia e por 20 dias consecutivos. Iniciamos este tratamento no quinto dia pós-infecção, a partir da visualização do parasita no sangue e a partir de um leve aumento de creatinina no plasma. Os camundongos com esta terapia apresentaram condição física e clínica superior, como aumento da atividade motora, do interesse exploratório e do consumo de ração e água quando comparados com os animais que receberam somente o tratamento com benzonidazol. Verificamos esta melhora principalmente entre a segunda e a terceira semana pós-infecção, que é

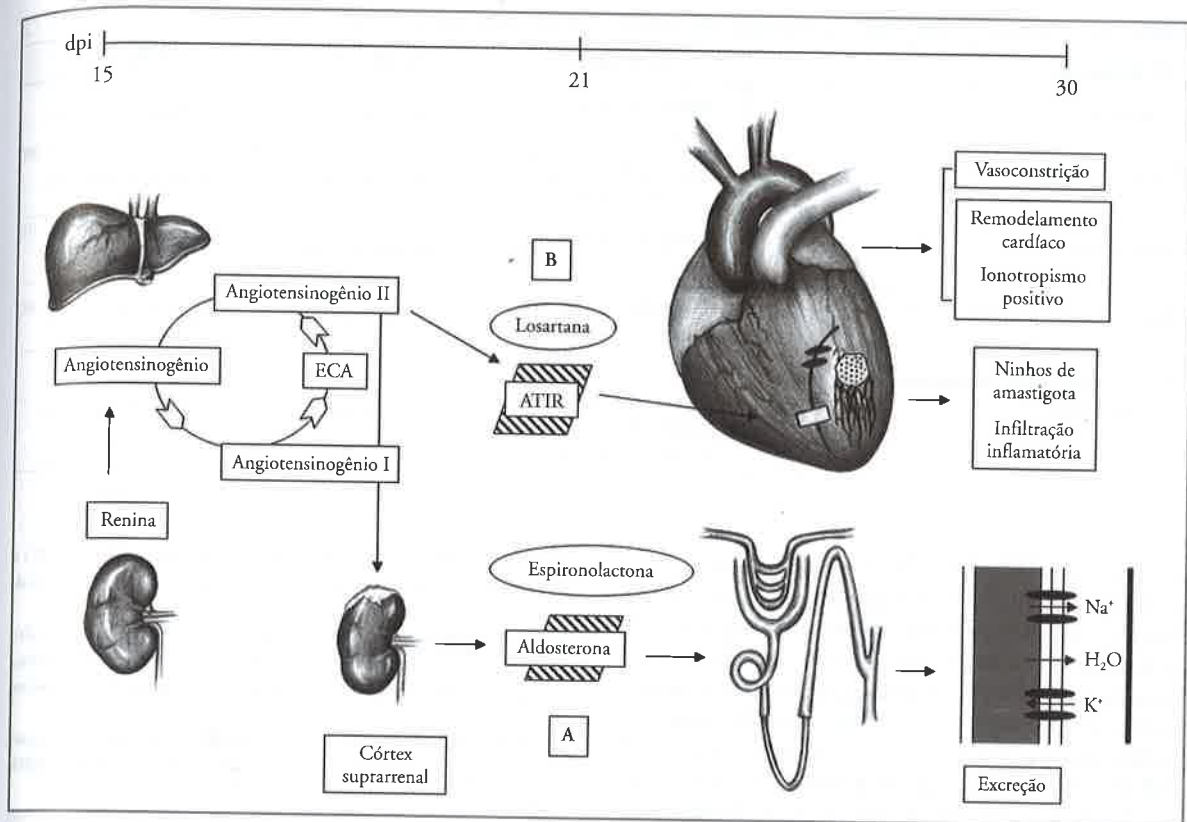


Figura 26.4 – Conexão cardiorrenal e terapêuticas experimentais. Por meio da ativação do SRAA podemos observar dois possíveis mecanismos fisiopatológicos do eixo cardiorrenal. O primeiro está relacionado à ação da aldosterona. Por meio do uso da espironolactona há uma maior retenção do potássio, minimizando a hipopotassemia (A). Outro ponto é que, dependendo da modulação, a ativação dos receptores AT1R é necessária para que haja o remodelamento cardíaco e o ionotropismo positivo do coração (B). Ressaltamos que este coração no dpi 15 está no momento de maior gravidade da miocardite aguda; então, se o estímulo do SRAA no músculo cardíaco for muito intenso, agravará a insuficiência cardíaca e o animal irá a óbito.

o período de maior gravidade clínica da doença. Dessa maneira, acreditamos que esta associação possa ser eficaz na melhora da qualidade de vida de pacientes infectados pelo *T. cruzi* durante a fase aguda da doença.

Neste momento estamos realizando a associação de benznidazol, espironolactona e eritropoietina (4.000 UI). A lesão renal aguda tem como consequência a diminuição da produção da eritropoietina e a presença do estado anêmico<sup>25,30</sup>. Observamos marcante anemia em camundongos infectados a partir do décimo dia pós-infecção<sup>31</sup>. Dessa maneira, como anteriormente relatado, temos então a chamada síndrome cardíco/anêmica/renal, que interfere diretamente na qualidade de vida e do tempo de internação de pacientes com insuficiência renal<sup>32</sup>. Além disso, alguns trabalhos relatam que a eritropoietina possui a capacidade de minimizar a lesão renal aguda induzida por endotoxemia e apresenta efeitos benéficos em modelos experimentais de choque séptico e falência múltipla de órgãos<sup>33,34</sup>. Então estamos realizando o seguinte protocolo terapêutico experimental: a partir da visualização do parasita na corrente sanguínea administramos por via oral o benznidazol em uma posologia reduzida (50mg/kg, 10 dias consecutivos) e espironolac-

tona (25mg/kg) por via oral por 20 dias consecutivos. Associamos eritropoietina na dosagem de 1.000UI/kg duas vezes por semana, por via subcutânea, também a partir da visualização dos parasitas até o final da fase aguda (dpi 30). Nossos resultados preliminares demonstram que a diminuição da posologia do benznidazol não altera a eficácia tripanocida quando comparada com o protocolo anterior (100mg/kg, 20 dias consecutivos) e o uso de eritropoietina melhora a condição clínica dos animais. Estamos aprofundando este estudo para avaliar a condição cardiovascular e renal dos animais infectados com esta redução na dosagem do tripanocida e o uso das associações.

Em resumo, a doença de Chagas é um grave problema de saúde pública brasileira e de toda a América Latina. Faz parte das doenças negligenciadas que não dispõem de grandes recursos ou iniciativas de indústrias farmacêuticas na busca de profilaxia (vacina) ou tratamentos. Desde a sua descoberta em 1909 até os dias atuais, muitos esforços de vários grupos de pesquisa tentam entender a complexidade desta doença e buscam formas eficazes de tratamento e prevenção. Contudo, milhares de pessoas são anualmente infectadas e outros milhares que



Tabela 13.1 – Descrição de protocolos experimentais em camundongos infectados pelo *T. cruzi*.

Medicamentos	Protocolos	Mortalidade	Clínica
Captopril	5mg/L diariamente por 25 dias	Redução de 30%	Melhora moderada
Espironolactona	25mg/kg diariamente por 25 dias	Redução de 40%	Melhora significativa
Losartana potássica	200mg/L diariamente por 25 dias	Aumento de 20%	Piora significativa
Benzonidazol + Espironolactona	100mg/kg + 25mg/kg diariamente por 25 dias	Sem mortalidade	Melhora moderada
Benzonidazol + Espironolactona + Eritropoietina	50mg/kg + 25mg/kg (diariamente) + 1.000UI/kg, via SC, (2x semana) por 25 dias	Sem mortalidade	Melhora significativa

perdem sua capacidade de exercer suas funções têm qualidade de vida comprometida e evoluem a óbito. Nossos resultados demonstram um novo aspecto da fisiopatologia da infecção pelo *T. cruzi*. Acreditamos que o estudo da lesão renal e a aplicação de terapias associadas podem ser um importante foco para a melhoria da terapêutica dos pacientes infectados durante a fase aguda (Tabela 13.1), aumento da qualidade de vida e diminuição dos efeitos colaterais do tripanocida utilizado, principalmente em crianças que apresentam alta incidência de reações adversas ao tratamento comumente utilizado.

#### Agradecimentos

À artista plástica Alice Jardim pelas ilustrações dos esquemas em *crayon*. Dra. Nazaré Soeiro e a equipe do Laboratório de Biologia Celular. Dra. Nobuko Yoshida e a equipe do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da Universidade Federal de São Paulo.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chagas C. Nova tripanossomíase humana. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1909; 1: 159-218.
- World Health Organization (WHO) # 2011. <http://www.who.int/tdr/publications/tdrnews/default.htm> (Acesso em: 17 de maio de 2011).
- Drugs for neglected disease initiative (DNDi) # 2011. [http://www.dndi.org.br/portugues/doenca\\_chagas.aspx](http://www.dndi.org.br/portugues/doenca_chagas.aspx) (Acesso em: 28 de abril de 2011).
- Médicos sem Fronteiras *on line* # 2011. <http://www.msf.org.br/mhome.asp> (Acesso em: 17 de maio de 2011).
- Ministério da Saúde (DataSUS) # 2008. <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php> (Acesso em: 17 de maio de 2011).
- Moncayo A. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98: 577-91.
- Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, Secretária de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 3: 124-165.
- Coura JR Chagas disease: what is known and what needed – a background article. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102: 56-59.
- Dias JP, Bastos C, Araújo E *et al*. Acute Chagas disease outbreak associated with oral transmission. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41: 296-300.
- Portal de Doença de Chagas – Instituto Oswaldo Cruz (PIDC) # 2008. <http://www.fiocruz.br/chagas/> (Acesso em: 17 de maio de 2011).
- Dias JPC, Coura JR. Epidemiologia. In Dias JPC, Coura JR (eds). *Clínica e Terapêutica da Doença de Chagas: uma Abordagem Prática para o Clínico Terapêutico*, 2<sup>nd</sup> ed. Fiocruz Editora: Rio de Janeiro, 1997, pp 33-67.
- Andréa EM. Doença de Chagas. In Andréa EM (ed). *O Eletrocardiograma e a Clínica*. Diagraphic Editora: Rio de Janeiro, 2004, pp 336-341.
- Lent H. Evolution of the knowledge about Chagas disease vectors 90 years after its discovery. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94: 89-92.
- Teixeira AR, Nascimento RJ, Sturm NR. Evolution and pathology in Chagas disease - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101: 463-491.
- De Souza AP, Olivieri BP, De Castro SL *et al*. Enzymatic markers of heart lesion in mice infected with *Trypanosoma cruzi* and submitted to benznidazole chemotherapy. *Parasitol Res* 2000; 86: 800-808.
- Köberle F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. *Adv Parasitol* 1968; 6: 63-116.
- Lenzi HL, Oliveira DN, Lima MT. *et al*. *Trypanosoma cruzi*: paninfectivity of CL strain during murine acute infection. *Exp Parasitol* 1996; 84:16-27.
- Melo RC, Brener Z. Tissue tropism of different *Trypanosoma cruzi* strains. *J Parasitol* 1978; 64: 475-482.
- Arias LF, Duque E, Ocampo C *et al*. Detection of amastigotes of *Trypanosoma cruzi* in a kidney graft with acute dysfunction. *Transplant Proc* 2006; 38: 885-887.
- Carvalho MF, De Franco MF, Soares VA. Amastigotes forms of *Trypanosoma cruzi* detected in a renal allograft. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1997; 39: 223-226.
- Pinto AY, Valente SA, Valente Vda C. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiac involvement. *Braz J Infect Dis* 2004; 8: 454-460.
- Kalra V, Mahajan S, Agarwal SK *et al*. Cardiorenal disease: a clinical intersection. *Int Urol Nephrol* 2005; 37: 175-184.
- Oliveira GM, Silva TM, Batista WS *et al*. Acute *Trypanosoma cruzi* experimental infection induced renal ischemic/reperfusion lesion in mice. *Parasitol Res* 2009; 106:111-120.
- De Oliveira GM, Yoshida N, Higa EM *et al*. Induction of proinflammatory cytokines and nitric oxide by *Trypanosoma cruzi* in renal cells. *Parasitol Res* 2011; 109: 483-491.
- Thadani R, Pascual M, Boneventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334:1448-1460.
- Guyton J, Hall H. Fisiologia cardiovascular In Guyton J, Hall H (eds). *Human Physiology and Mechanisms of Disease*, 10<sup>th</sup> ed. Guanabara Koogan: São Paulo, 2004, pp 1156-1602.

27. De Boer RA, van Geel PP, Pinto YM *et al.* Efficacy of angiotensin II type 1 receptor blockade on reperfusion-induced arrhythmias and mortality early after myocardial infarction is increased in transgenic rats with cardiac angiotensin II type 1 overexpression. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39: 610-619.
28. Leon JS, Wang K, Engman DM. Captopril ameliorates myocarditis in acute experimental Chagas disease. *Circulation* 2003; 107: 2264-2269.
29. Salgado DR, Rocco JR, Silva E, Vincent JL *et al.* Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system in sepsis: a new therapeutic approach? *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14: 11-20.
30. Boneventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int* 2004; 66: 480-485.
31. Oliveira GM, Masuda MO, Rocha NN *et al.* Absence of Fas-L aggravates renal injury in acute *Trypanosoma cruzi* infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104: 1063-1067.
32. Silverberg DS, Wexler D, Blum M *et al.* Erythropoietin should be part of congestive heart failure management. *Kidney Int Suppl* 2003; 87: S40-S47.
33. Mitra A, Bansal S, Wang W *et al.* Erythropoietin ameliorates renal dysfunction during endotoxaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2349-2353.
34. Thiernemann C. Beneficial effects of erythropoietin in preclinical models of shock and organ failure. *Crit Care* 2007; 11: 132-135.

## DOENÇA RENAL CRÔNICA AGUDIZADA EM PACIENTE COM DENGUE CLÁSSICA

Michelle Camelo de Albuquerque  
 Silvio Tanaka Okubo  
 Daniel Rinaldi dos Santos



### INTRODUÇÃO

Atualmente, a dengue é a arbovirose (virose transmitida por artrópodes) de maior importância em termos de saúde pública, já que cerca de metade da população mundial vive em áreas de risco para a doença. Ela está presente em mais de 100 países tropicais e subtropicais, sejam eles desenvolvidos ou em desenvolvimento<sup>1</sup>. Apesar dos avanços nas políticas de saúde pública, a incidência da dengue tem aumentado em cerca de 50 a 100 milhões de casos por ano em todo o mundo<sup>2</sup>. O vírus da dengue é um RNA flavivírus com quatro sorotipos diferentes (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4) e seus principais vetores são os mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. A infecção por um sorotipo confere imunidade a longo prazo contra aquele sorotipo. No entanto, produz imunidade passageira contra os demais sorotipos<sup>3</sup>.

O Brasil é o País americano com a maior taxa de incidência e com o maior número absoluto de casos da doença no continente. Inicialmente, as epidemias de dengue no Brasil ocorreram de forma localizada. Atualmente, o vírus circula de forma endêmica por todo o País<sup>3</sup>.

Classicamente, a infecção pelo vírus da dengue pode ser assintomática ou apresentar-se sob formas variadas. Ela pode provocar um quadro febril inespecífico como a dengue clássica (DC) ou quadros mais graves como a febre hemorrágica da dengue (FHD) e a síndrome do choque pela dengue (SCD). Acredita-se que a FHD e a SCD estejam mais relacionados à infecção secundária pelo vírus da dengue. As crianças costumam desenvolver febre inespecífica seguida de *rash* maculopapular, enquanto em adolescentes e adultos os sintomas de dengue clássica (febre, cefaleia retro-orbitária, mialgia, náuseas,

vômitos, dor de garganta, tosse, artralgia, leucopenia com linfocitose relativa, trombocitopenia e aumento de enzimas hepáticas)<sup>4,5</sup>.

A FHD caracteriza-se por febre alta por 2 a 7 dias, fenômenos hemorrágicos, efusão pleural, ascite, hipoalbuminemia, hepatomegalia, trombocitopenia e aumento de hematócrito. Os casos com extravasamento plasmático importante e choque hipovolêmico evoluem para a SCD com mortalidade de até 40%, se não tratados de forma adequada. Insuficiência hepática aguda, insuficiência respiratória aguda e complicações hemorrágicas são os principais fatores de risco para mortalidade em FHD/SCD<sup>4,6</sup>.

O diagnóstico da dengue pode ser confirmado pela detecção do vírus em soro, tecido ou líquido cefalorraquidiano por imuno-histoquímica ou imunofluorescência. Além disso, pode ser solicitada a sorologia para detecção de anticorpos ou pode-se isolar o vírus no soro. Outro método diagnóstico é a pesquisa do RNA viral por reação em cadeia da polimerase (PCR). O diagnóstico sorológico será possível somente se o paciente não se apresentar febril. No momento da febre, o diagnóstico só será obtido pela detecção do vírus ou de seu RNA ou de proteínas virais no sangue<sup>4</sup>.

Com o rápido crescimento populacional, a urbanização e os avanços na área médica, os países com clima tropical ou subtropical estão sob maior risco de epidemias de dengue, além de terem uma prevalência cada vez maior de pacientes com doença renal crônica (DRC). Em adultos, a presença de comorbidades como DRC, *diabetes mellitus* (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e asma, entre outras, parece influenciar no desenvolvimento das formas mais graves da dengue. Poucos estudos foram feitos para se analisar se os pacientes com DRC



evoluem da mesma forma e apresentam os mesmos desfechos na infecção pela dengue. Em um estudo em 2008, Hwang *et al* mostraram que pacientes com DRC apresentaram maior incidência de FHD e SCD ( $p = 0,029$ ) e maior mortalidade ( $p < 0,001$ ) quando comparados a pacientes sem DRC<sup>7</sup>.

Elevações discretas nos níveis de creatinina são comuns na FHD, mas lesão renal aguda (LRA) é rara. Em crianças, a infecção pelo vírus da dengue e a leptospirose são as principais causas de LRA associada à infecção, além da sepse/choque séptico. Casos de hipotensão, rhabdomiólise e hemólise aguda levando ao quadro de LRA associada à infecção pelo vírus da dengue já foram relatados. Além disso, lesão renal apresentando-se com aumento de creatinina, proteinúria, glomerulonefrite, LRA e síndrome hemolítico-urêmica já foi descrita em pacientes com dengue<sup>3,8-11</sup>. Em 2007, Burdman *et al* descreveram um caso de LRA relacionado à FHD sem sinais de choque hipovolêmico, hemólise, rhabdomiólise ou uso de drogas nefrotóxicas, sugerindo que o vírus da dengue pode provocar lesão renal direta em casos de FHD<sup>3</sup>. Em 2009, um estudo mostrou incidência de 3,3% (10/304) de LRA associada à FHD em indivíduos adultos com uma mortalidade de 60% nesses casos<sup>12</sup>. O desenvolvimento de LRA é tido como um importante fator de pior prognóstico nos casos de infecção pelo vírus da dengue. No entanto, pouco se sabe sobre a influência da LRA nos pacientes com dengue, embora estudos sugiram que seu reconhecimento rápido diminui a morbidade e a mortalidade desses casos.

Atualmente, não há marcadores clínicos ou laboratoriais que mostrem quais pacientes com DC têm maior risco de evoluir para FHD ou SCD. Em 2011, Vasanwala *et al* sugeriram que o aparecimento e o pico de proteinúria (medida através da relação proteína urinária/creatinina urinária) teriam uma associação significativa com o desenvolvimento de FHD. Nesse estudo, 96% dos

pacientes com FHD ou SCD apresentaram proteinúria significativa (média de 0,56g/mg), enquanto os pacientes com DC não ( $p < 0,001$ ). A proteinúria mostrou-se autolimitada e com melhora após a resolução da doença e os níveis mais elevados parecem ter correlação com a gravidade da infecção<sup>13,14</sup>.

Relataremos a seguir um caso de insuficiência renal crônica agudizada por infecção pelo vírus da dengue. Paciente R.C.A., 53 anos de idade, sexo masculino, negro, apresentou há 3 semanas da internação quadro de sinusite, tendo usados amoxicilina com clavulanato. Há 1 semana da admissão iniciou quadro de náuseas, vômitos frequentes, diarreia, febre não aferida e mialgia intensa. Negava diminuição do volume urinário. À admissão no pronto-socorro de nosso Serviço foram colhidos hemograma, exames de bioquímica e sorologia para dengue. Tinham antecedentes pessoais de *diabetes mellitus* insulino dependente e hipertensão arterial sistêmica há 20 anos. Negava infecção prévia pelo vírus da dengue e comorbidades na família. Ao exame físico da admissão apresentava-se em bom estado geral, descorado +/4+, taquipneico, PA:160 x 90mmHg, FC: 80bpm, sem sinais de congestão pulmonar e/ou de hipervolemia e não tinha edemas. Restante do exame físico sem alterações.

Exames da admissão (Tabela 27.1):

- Urina I – proteínas: ++; glicose: ++; hemoglobina: +++; hemácias: 51.000/mL; leucócitos: 15.000/mL.
- Ureia: 158mg/dL; creatinina: 14,9mg/dL (creatinina prévia de 2,7mg/dL – 3 meses antes da admissão); CPK: 8.899U/L; C3: 129mg/dL; C4: 41mg/dL; FAN não reagente; anti-DNA não reagente; ALT: 71 U/L; AST: 128 U/L; TAP > 100%; INR: 0,97; TTPA: 29,5 segundos.
- Urina de 24 horas: volume: 1.750mL; proteinúria: 5,83g/24h.

Tabela 27.1 – Exames laboratoriais.

Exames	Fevereiro/2010	13/05/10	18/05/10	27/05/10	31/05/10
Ureia/creatinina	65/2,1	158/14,9	240/12,0	156/8,5	128/8,7
K <sup>+</sup>		7,0	4,3	5,2	6,9
Na <sup>+</sup>		136	139	137	131
C3/C4					
Hb/Ht		40/13,2	28,2/9,0	27,2/8,9	26,7/8,7
Leucograma		2870	4.440	4190	3.630
Plaquetas		129.000	371.000	302.000	298.000
CPK		8.899	9.362	945	517
Leucócitos (urina tipo I)		15.000	26.000		
Hemácias (urina tipo I)		51.000	96.000		
Proteinúria					
Mioglobinúria					
Sorologia para dengue		Positiva			

Hb = hemoglobina; Ht = hematócrito. CPK = creatinofosfocinase.

- Sorologias para hepatites B e C, HIV e leptospirose negativas.
- Ultrassonografia de rins e vias urinárias sem alterações significativas.
- Exame de fundo de olho com retinopatia diabética proliferativa moderada.

Paciente apresentou sorologia positiva para dengue (IgM) 8 dias após o início dos sintomas e iniciou programa dialítico no sétimo dia de internação devido à elevação de escórias nitrogenadas e à hipercalemia.

Como permanecia em hemodiálise, apresentava proteinúria nefrótica (porém sem síndrome nefrótica franca) e hematúria persistente, o paciente foi submetido à biópsia renal no décimo quarto dia de internação. A biópsia evidenciou 10 glomérulos, dos quais 3 apresentavam proliferação mesangial, nódulos entremeados por células e espessamento da membrana basal glomerular. Havia ainda 5 glomérulos com esclerose global. Os túbulos mostravam degeneração hialina e depósitos acidó-

filos consistentes com mioglobina. Havia ainda fibrose intersticial moderada, infiltrado linfocitário discreto e espessamento arteriolar (Figs. 27.1 a 27.5).

O paciente evoluiu hemodinamicamente estável durante toda a internação, com melhora clínica e laboratorial com diminuição dos níveis de CPK (Tabela 27.1). Recebeu alta hospitalar 20 dias após a admissão ainda em tratamento dialítico.

## DISCUSSÃO

A lesão renal na dengue pode levar a aumento da creatinina sérica, proteinúria, glomerulonefrite, insuficiência renal aguda, rabdomiólise ou síndrome hemolítico-urêmica<sup>8-11</sup>. Há também casos descritos sobre a febre hemorrágica da dengue (FHD) induzindo instabilidade hemodinâmica, choque ou rabdomiólise<sup>3</sup>.

No caso relatado, o paciente não evoluiu com FHD ou com síndrome do choque da dengue (SCD). Ele

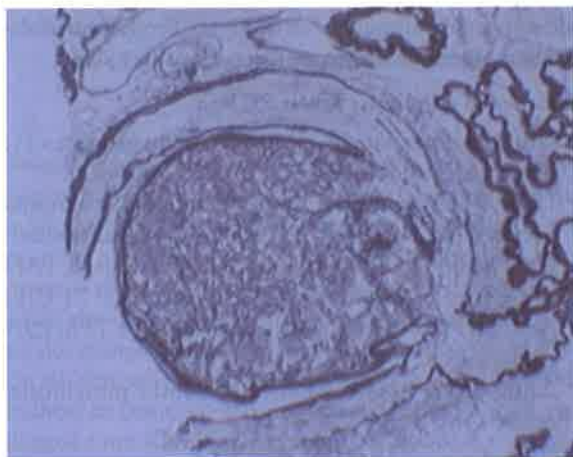


Figura 27.1 – Microscopia óptica. Esclerose global glomerular. PANS (aumento 100×).

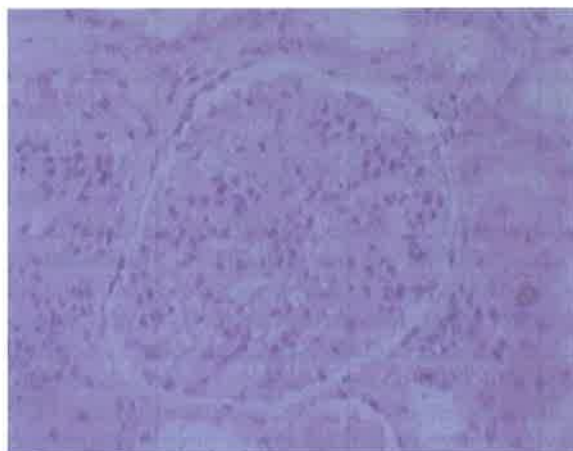


Figura 27.2 – Microscopia óptica. Hiperplasticidade com proliferação mesangial. Hematoxilina-eosina (aumento 100×).



Figura 27.3 – Microscopia óptica. Nódulos entremeados por células. PAS (aumento 100×).

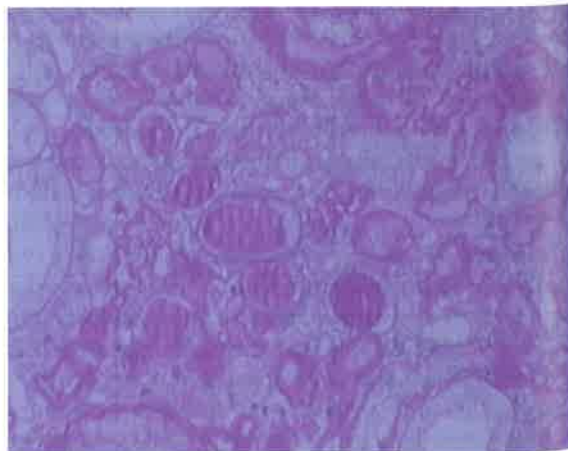


Figura 27.4 – Microscopia óptica. Túbulos atróficos com degeneração hialina (cilindros de mioglobina). Hematoxilina-eosina (aumento 100×).





Figura 27.5 – Microscopia óptica. Fibrose intersticial moderada. Tricrômico de Masson (aumento 100x).

apresentou rabdomiólise e elevação das escórias nitrogenadas, porém sem comprometimento hemodinâmico.

Insuficiência renal aguda é uma complicação rara nas infecções pelo vírus da dengue<sup>12</sup>. Há relatos de que quanto mais rápido for diagnosticada a lesão renal num paciente com FHD/SCD, talvez mais reduza de forma significativa a mortalidade, assim como a morbidade do doente<sup>12</sup>. As altas taxas de mortalidade observadas nos poucos estudos analisando LRA em pacientes com dengue devem servir de alerta para os médicos, a fim de atentá-los quanto a essa complicação potencialmente fatal. Como não há tratamento específico para a LRA associada à dengue, os objetivos principais são manejar corretamente a volemia do paciente, corrigir os distúrbios de coagulação e manter o equilíbrio eletrolítico. Quantificação de diurese, medida de pressão venosa central e radiografias de tórax são ferramentas úteis na avaliação da volemia do paciente<sup>12</sup>. Uma vez que esses pacientes podem tornar-se instáveis hemodinamicamente e/ou apresentar distúrbios graves de hemostasia, é muito importante garantir que, quando indicado, o procedimento dialítico seja realizado da forma mais segura. Por isso, sugere-se que procedimentos dialíticos contínuos sejam a melhor indicação quando necessária a terapia renal substitutiva (por exemplo, acidose metabólica grave, hipercalemia ou edema agudo pulmonar). No entanto, não há estudos que indiquem qual abordagem é a mais adequada nos pacientes com LRA dialítica associada à dengue<sup>12</sup>.

Outro problema envolvendo os pacientes com lesão renal seria a dificuldade no reconhecimento precoce de hemoconcentração e plaquetopenia, o que atrasaria o diagnóstico da FHD/SCD. Isso porque os pacientes com lesão renal geralmente têm um hematócrito basal mais baixo, além de tendência à plaquetopenia devido à uremia e/ou ao uso de heparina nos procedimentos dialíticos<sup>7,15</sup>. Além disso, grande parte dos pacientes com lesão renal

pode apresentar efusão pleural (ou em outros locais), além de hipoalbuminemia. Dessa forma, um quadro de FHD/SCD pode ser tratado incorretamente “apenas” como uremia<sup>7</sup>.

Estudos mostram que a SCD pode ser considerada fator de risco independente para o desenvolvimento de LRA em adultos com FHD. A maioria dos estudos aponta o choque hipovolêmico como principal causa da LRA associada à dengue. Além disso, os pacientes maiores de 65 anos, os diabéticos, os hipertensos, os obesos, os asmáticos e aqueles com doença renal crônica ou com anemia falciforme também são mais suscetíveis ao desenvolvimento de LRA associada à dengue, uma vez que são mais vulneráveis às situações de hipovolemia e hipoperfusão renal<sup>7</sup>.

Já foi mostrada em estudo experimental a presença de antígenos do vírus da dengue em amostras de tecido renal em pacientes que faleceram por FHD<sup>12</sup>. *In vivo*, estudos de Boonpucknavig e Siripont<sup>16</sup> mostraram a presença de antígenos da dengue ligados a linfócitos B, produzindo lesões vasculares, manifestações hemorrágicas e inflamação glomerular. Há poucos casos descritos de rabdomiólise secundária à infecção por dengue na literatura.

Na biópsia do paciente descrito, havia evidências de acometimento glomerular e alterações compatíveis com glomerulopatia membranoproliferativa secundária à infecção. Em estudos experimentais em ratos, sinais de glomerulonefrite secundária à presença de complexos antígeno-anticorpo da dengue foram demonstrados. Estes ratos mostravam proteinúria e depósitos de imunocomplexos nos glomérulos<sup>14</sup>. Síndrome nefrótica tem sido bem documentada em outras infecções virais, tais como hepatites B e C e *Hantavirus* spp. É pensado em lesão imunomediada. Descrições histopatológicas dessas infecções incluem LRA, glomerulonefrite proliferativa, necrose tubular aguda e hiperplasia mesangial. LRA com necrose tubular aguda, além de choque e falência de múltiplos órgãos, resultando em rabdomiólise, hemólise com hemoglobinúria, proteinúria e microangiopatia trombótica têm sido descritos em pacientes com infecção pelo vírus da dengue<sup>14</sup>. A proteinúria pode ser secundária a uma manifestação autoimune desencadeada pelo vírus no sistema reticuloendotelial, resultando na perda de proteínas e na glomerulonefrite. Estudos baseados nos achados histopatológicos de tecidos renais, que foram biopsiados durante a primeira e a terceira semanas do início da dengue, evidenciaram proliferação das células mesangiais, depósitos de IgG, C3 e imunoglobulinas (menos do que os observados no glomérulo da glomerulonefrite pós-estreptocócica)<sup>14</sup>.

Em um relato de caso feito por Basílio-de-Oliveira *et al*, em 2005, de um paciente do Rio de Janeiro, que evoluiu com FHD e óbito, evidenciou-se, no estudo histopatológico das peças, intensa lesão em vários órgãos (rins, pulmão, fígado, coração, linfonodos), com aumento da concentração de células inflamatórias dentro dos capilares sinusoidais. Isto sugere a participação de cito-



cinas e mediadores inflamatórios causando alteração na permeabilidade vascular. Antígenos virais da dengue foram achados nas células inflamatórias destes órgãos, o que poderia ter causado as alterações acima. Na amostra de tecido renal foi observada, na região cortical, hemorragia nos capilares glomerulares e nos túbulos contorcidos proximais. Além disso, havia edema intersticial na região medular e cortical. Antígenos virais foram observados dentro de células inflamatórias na medula renal<sup>17</sup>.

Acredita-se que indivíduos que têm uma segunda infecção por um diferente sorotipo do vírus da dengue terão mais probabilidade de evoluir para FHD e/ou SCD. A explicação sugerida é que os anticorpos da primeira infecção podem ligar-se aos antígenos virais da segunda infecção e formar complexos antígeno-anticorpo. Esses complexos são mais facilmente apresentados do que os vírus sem anticorpos, ativando uma cascata de citocinas com consequente consumo de complemento e aumento da permeabilidade endotelial e vascular. As citocinas envolvidas na patogênese da DHF/SCD são IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-8. Os indivíduos com doença renal crônica (DRC) possuem níveis séricos elevados de TNF- $\alpha$  e IL-6, levando a um aumento significativo na permeabilidade vascular com maior risco de evolução para FHD/SCD. O paciente com DRC também pode apresentar disfunção de células endoteliais, o que contribuiria para o desenvolvimento de FHD/SCD. Além disso, pacientes com DRC têm sabidamente, disfunção plaquetária secundária a multímeros anormais do fator de von Willebrand, o que também aumentaria o risco de FHD/SCD nesses pacientes. Ou seja, pacientes com DRC têm probabilidade maior de desenvolver FHD/SCD e risco de mortalidade maior quando infectados pelo vírus da dengue<sup>7</sup>.

No caso relatado, o paciente recebeu alta em programa dialítico, já que não houve recuperação da função renal. Vale destacar que ele se manteve hemodinamicamente estável durante toda a internação, o que sugere que mesmo as formas mais brandas da infecção pelo vírus da dengue, sem grandes repercussões clínicas, podem evoluir com LRA grave e, até mesmo, irreversível. Além disso, o paciente era diabético e portador de doença renal crônica, o que pode ter contribuído para pior prognóstico e evolução para doença renal crônica terminal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. *BMJ* 2002; 324: 1563-1566.
2. Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue viral infections. *Postgrad Med J* 2004; 80: 588-601.
3. Burdmann EA, Lima EQ, Gorayeb FS *et al*. Dengue haemorrhagic fever-induced acute kidney injury without hypotension, haemolysis or rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 3322-3326.
4. Ajzen H, Schor N *et al*. Vírus e rim. *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da Unifesp-EPM – Nefrologia*, 3ª ed. Manole: Barueri, São Paulo, 2001, pp 688-690.
5. Hwang SJ, Chang JM, Lu PL *et al*. Case report: difficulty in diagnosis and treatment of dengue hemorrhagic fever in patients with chronic renal failure: report of three cases of mortality. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76: 752-756.
6. Laoprasopwattana K, Vachvanichsanong P, Pruekprasert P *et al*. Outcome of dengue hemorrhagic fever-caused acute kidney injury in Thai children. *J Pediatr* 2010; 157: 303-309.
7. Hwang SJ, Kuo MC, Lu PL *et al*. Impact of renal failure on the outcome of dengue viral infection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1350-1356.
8. George R, Liam CK, Chua CT *et al*. Unusual clinical manifestations of dengue virus infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1988; 19: 585-590.
9. Davis JS, Bourke P. Rhabdomyolysis associated with dengue virus infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: e109-e111.
10. Zaajer H, Geerlings SE. Dengue fever-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 800-801.
11. Karakus A, Banga N, Voorn GP *et al*. Dengue shock syndrome and rhabdomyolysis. *Neth J Med* 2007; 65: 78-81.
12. Lee IK, Liu JW, Yang KD. Clinical characteristics, risk factors and outcomes in adults experiencing dengue hemorrhagic fever complicated with acute renal failure. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80: 651-655.
13. Vasanwala FF, Puvanendran R, Fook-Chong S *et al*. Could peak proteinuria determine whether patient with dengue fever develop dengue hemorrhagic/dengue shock syndrome? A prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 212.
14. Vasanwala FF, Puvanendran R, Ng JM *et al*. Two cases of self-limiting nephropathies secondary to dengue haemorrhagic fever. *Singapore Med J* 2009; 50: e253-e255.
15. Aznar-Salati J, Escolar G, Cases A *et al*. Uraemic medium causes endothelial cell dysfunction characterized by an alteration of the properties of its subendothelial matrix. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2199-2204.
16. Boonpucknavig S, Siripond J. In vitro studies of the normal human B lymphocyte receptors for performed soluble dengue antigen-antibody complexes. *Clin Exp Immunol* 1980; 39: 676-682.
17. Basilio-de-Oliveira CA, Aguiar GR, Balanza MS *et al*. Pathologic study of a fatal case of dengue-3 virus infection in Rio de Janeiro, Brazil. *BJID* 2005; 9: 341-347.

# HIDRATAÇÃO NO PACIENTE SÉPTICO

Flávio Henrique Soares Barros

Gerardo Aguiar Neto

Mariana Batista Pereira



## INTRODUÇÃO

A sepse grave e o choque séptico são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI), afetando milhões de indivíduos anualmente e gerando grandes gastos aos sistemas de saúde<sup>1,2</sup>. No Brasil, estima-se que ocorram 400.000 novos casos de sepse a cada ano, e a mortalidade do choque séptico é de aproximadamente 56%<sup>3</sup>. Assim como em quadros de politraumatismo, infarto agudo do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais, o pronto reconhecimento e a intervenção precoce influenciam diretamente o desfecho clínico<sup>1</sup>. A administração de fluidos por via intravenosa, juntamente com o uso de antibióticos, vasopressores, inotrópicos e ventilação mecânica são componentes-chave do manejo inicial no choque séptico. No entanto, a quantidade de fluidos a ser administrada permanece empírica<sup>4</sup>.

## FISIOPATOLOGIA DA SEPSE

A sepse resulta de uma complexa interação entre o micro-organismo infectante e as respostas imunológicas, inflamatórias e da coagulação do paciente<sup>3</sup>. É caracterizada por extensa ativação do sistema imunológico e por alterações da microcirculação que provocam redução da oferta de oxigênio aos tecidos e, conseqüentemente, disfunção de múltiplos órgãos<sup>5</sup>. O endotélio vascular desempenha papel fundamental nesse processo e contribui para a lesão de órgãos e o óbito<sup>3</sup>. As alterações hemodinâmicas presentes no choque séptico apresentam componentes de choque hipovolêmico, cardiogênico ou distributivo, de acordo com a fase e o tratamento recebido<sup>6</sup>.

O início da sepse é caracterizado por alterações hemodinâmicas que levam ao desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio (O<sub>2</sub>) aos tecidos, causando

hipóxia tecidual global<sup>3</sup>. A hipovolemia na sepse decorre de diversos fatores, tais como vômitos, diarreia, suor, edema e peritonite. Contribuições adicionais vêm do estado de má distribuição, com acúmulo de sangue na periferia, vasodilatação, extravasamento de líquidos para o espaço intersticial e aumento da permeabilidade capilar<sup>7</sup>. Nesta fase, o aumento da permeabilidade vascular e da capacitância venosa resulta em diminuição do retorno venoso ao coração (redução da pré-carga). Além disso, a liberação de citocinas causa depressão miocárdica. O resultado final é a redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, com taquicardia reflexa, aumento da complacência ventricular e diminuição da resistência arteriolar. Nesta fase, a administração de fluidos é fundamental e pode melhorar o retorno venoso e o débito cardíaco.

Após a adequada ressuscitação volêmica, os estados hipodinâmico e hipovolêmico iniciais são geralmente substituídos por um quadro de vasodilatação e queda da resistência vascular sistêmica (RVS)<sup>3</sup>. Com a restauração da pré-carga, a hipotensão, se presente, deve-se à redução da resistência vascular sistêmica e à diminuição da contratilidade miocárdica<sup>6</sup>.

Em todas as fases, mesmo após a normalização da pressão arterial (PA) e do débito cardíaco, as anormalidades da microcirculação podem persistir causando disfunção orgânica<sup>3,6</sup>. Já foi provado que intervenções precoces guiadas por parâmetros hemodinâmicos podem limitar o dano da hipoperfusão na sepse e prevenir o desenvolvimento da lesão endotelial<sup>6</sup>.

A lesão renal aguda (LRA) é complicação frequente nos pacientes com sepse (45 a 70% em pacientes sépticos em UTI) e o seu desenvolvimento é um fator de risco independente para a mortalidade desses pacientes<sup>8</sup>. A fisiopatologia da LRA na sepse ainda não é totalmente compreendida, mas acredita-se que seja desencadeada

por dois mecanismos principais. Em primeiro lugar, destaca-se o papel da isquemia secundária às alterações hemodinâmicas, com hipoperfusão (regional ou global), seguida de isquemia-reperfusão e microtrombozes. Nesse contexto, a ressuscitação volêmica agressiva é considerada o ponto-chave para proteção e preservação da função renal, pois poderá manter o fluxo sanguíneo e a perfusão renal de forma adequada<sup>2</sup>. Por fim, salienta-se a importância da inflamação e da liberação de toxinas, tanto endógenas (TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-1B) quanto exógenas (lipopolissacarídeos) no desenvolvimento da LRA<sup>9</sup>.

## HIDRATAÇÃO NA SEPSE

A partir do trabalho de Rivers *et al* (*early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock* – EGDIT), ficou claro a necessidade de se atuar nas primeiras horas após o reconhecimento da sepsis, com objetivos claros de se obter determinados parâmetros hemodinâmicos (pressão venosa central entre 8 e 12mmHg, PA média > 65mmHg e saturação venosa central de O<sub>2</sub> > 70%), além do início precoce de antibióticos<sup>10</sup>. No entanto, o excesso de volume para se atingir uma adequada perfusão pode ser deletério e causar edema tecidual e disfunção de órgãos, como congestão pulmonar (com piora na mecânica respiratória) e síndrome compartimental abdominal<sup>11</sup>.

Em um pequeno estudo retrospectivo com 36 pacientes, Alsous *et al* observaram que aqueles que não atingiram um balanço hídrico neutro ou negativo nos primeiros três dias após a admissão em UTI apresentaram maior mortalidade. No grupo que atingiu o balanço negativo precoce, foram observadas menos congestão pulmonar e maior facilidade no desmame ventilatório<sup>12</sup>. Van Biesen *et al* observaram que a administração de fluidos, após a fase de hidratação precoce, em pacientes já adequadamente ressuscitados não só foi ineficaz em melhorar a função renal, como também piorou as trocas gasosas pelo excesso de líquido desnecessário<sup>13</sup>.

Mesmo após a ressuscitação volêmica inicial, muitos pacientes sépticos permanecem hipotensos e oligúricos<sup>4</sup>. Neste momento, cabe à equipe médica (principalmente nefrologistas e intensivistas) a difícil decisão de prever quais pacientes se beneficiarão de oferta hídrica adicional (avaliar a responsividade aos fluidos). Para isso, alguns dados obtidos através da monitorização hemodinâmica (invasiva ou não) podem ser úteis.

A forma tradicional de se avaliar a responsividade aos fluidos é através dos desafios volêmicos (infusão de fluidos em bolo) e posterior avaliação das variáveis hemodinâmicas (frequência cardíaca – FC; pressão arterial média – PAM; saturação venosa de O<sub>2</sub> – SvO<sub>2</sub>; pressão venosa central – PVC; pressão de artéria pulmonar ocluída – PAPO; e débito cardíaco – DC). Formas menos invasivas, como elevação passiva dos membros inferiores e mudanças cíclicas na pressão positiva do ventilador, têm sido avaliadas por serem consideradas “reversíveis”, ou seja, não há necessidade de administração de fluidos. De modo simples, a elevação passiva dos membros infe-

riores em 30 graus é capaz de aumentar o retorno venoso de forma transitória e reversível, causando incremento de aproximadamente 300mL em um indivíduo de 70 quilos, que persiste por cerca de 3 minutos<sup>14</sup>.

Os fluidos administrados devem ser tratados como qualquer outro fármaco, pois não são isentos de efeitos adversos sobre os diversos órgãos do paciente. Seu uso deve ser criterioso e sempre guiado por parâmetros hemodinâmicos<sup>15</sup>.

## TIPO DE FLUIDO

É ainda controverso na literatura se a utilização de determinado tipo de fluido pode contribuir para a redução da morbimortalidade de pacientes sépticos. O principal estudo comparando a utilização de coloides ou cristaloides – SAFE (*the saline versus albumin fluid evaluation*), não mostrou superioridade do uso de soro fisiológico 0,9% ou de albumina a 4% na ressuscitação volêmica em pacientes de unidades de terapia intensiva quanto a redução da mortalidade, duração da internação em UTI e hospitalar, tempo da ventilação mecânica e da terapia renal substitutiva<sup>2,16</sup>.

Quanto ao uso de cristaloides, as duas soluções mais utilizadas são o soro fisiológico a 0,9% e a solução de Ringer-lactato. Ambas são utilizadas para o mesmo fim, contudo, o uso excessivo de solução fisiológica pode acarretar acidose metabólica hiperclorêmica, o que não ocorre com a solução de Ringer-lactato<sup>7</sup>.

Os coloides são soluções de alto peso molecular capazes de aumentar a pressão oncótica plasmática e, devido ao alto peso molecular, permanecem por mais tempo no espaço intravascular<sup>7</sup>. Estes podem ser classificados em naturais (albumina) e artificiais (amidos, dextrana e gelatina). Revisões recentes sugerem que a administração de coloides sintéticos na hidratação em pacientes sépticos é associada à maior incidência de lesão renal aguda quando comparado ao uso de cristaloides<sup>17</sup>.

## MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA

É preconizado que todos os pacientes com sinais de hipoperfusão tecidual induzida por quadro séptico sejam manejados em UTI. No início, a monitorização hemodinâmica pode ser realizada de maneira não invasiva utilizando monitor cardíaco, oximetria de pulso e controle do débito urinário para se obter dados precoces de piora clínica (taquicardia, hipotensão e oligúria)<sup>6</sup>. Nos casos mais graves, indica-se a monitorização hemodinâmica invasiva, para auxiliar a ressuscitação volêmica e a perfusão adequada de órgãos e tecidos.

A seguir serão comentados os parâmetros mais comumente utilizados para guiar a reposição volêmica na sepsis.

## PARÂMETROS ESTÁTICOS

**Pressão arterial média** – a perfusão dos órgãos vitais é dependente da PAM, e, quando ela cai abaixo do limite da autorregulação, o fluxo sanguíneo regional torna-se



linearmente dependente do seu valor. Alguns estudos sugerem um valor mínimo da PAM de 65mmHg para preservar a perfusão tecidual, porém na presença de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica este valor pode não ser adequado. Além disso, mesmo após a normalização da PAM, alguns pacientes podem persistir com hipóxia tecidual (medida pelo aumento do nível do lactato sérico) e apresentar maior mortalidade. Há outros parâmetros que podem sugerir hipoperfusão tecidual mais precocemente, visto que pacientes podem apresentá-la antes mesmo de a hipotensão franca ser instalada, como elevação do lactato sérico<sup>3</sup>.

**Pressão venosa central** – é um dos parâmetros hemodinâmicos mais utilizados devido à facilidade de sua medida, necessitando apenas de um transdutor conectado a um cateter venoso central<sup>16,14</sup>. Os valores normais oscilam entre 2 e 8mmHg, e as diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* sugerem uma reposição volêmica nas primeiras 6 horas do choque séptico para uma PVC entre 8 e 12mmHg nos pacientes em ventilação espontânea e entre 12 e 15mmHg nos submetidos à ventilação mecânica<sup>10</sup>. Na tentativa de se atingir tais valores, o excesso de fluidos pode levar à hipervolemia<sup>3</sup>. O aumento do débito cardíaco é dependente da expansão do volume sanguíneo quando o ventrículo trabalha na porção ascendente da curva de Frank-Starling. Na teoria, se houver otimização das pressões de enchimento cardíaco, o débito cardíaco será otimizado, assim como a oferta de O<sub>2</sub>. No entanto, há diversas limitações no uso das pressões de enchimento como indicadores da volemia, pois diversas variáveis podem interferir com este parâmetro, como a presença de disfunção diastólica, diminuição da complacência ventricular, hipertensão pulmonar ou hipertensão intra-abdominal e ventilação mecânica com PEEP alto<sup>3</sup>.

**Saturação venosa de O<sub>2</sub>** – tem como objetivo tentar identificar o desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio. Pode ser obtida através de um cateter de artéria pulmonar (saturação venosa mista de oxigênio – SvO<sub>2</sub> – que representa a oxigenação venosa de todo o organismo) ou, mais comumente, de um cateter venoso central (saturação venosa central – ScvO<sub>2</sub> – que representa a oxigenação venosa do cérebro e porções superiores do corpo). Há limitações em se considerar os valores da ScvO<sub>2</sub> como SvO<sub>2</sub> devido a diferenças entre os seus valores absolutos, porém as alterações nos dois parâmetros ocorrem em paralelo. Em indivíduos saudáveis, a ScvO<sub>2</sub> é menor do que a SvO<sub>2</sub> em 2 a 3%, porém no choque séptico a SvO<sub>2</sub> pode exceder a ScvO<sub>2</sub> em até 8% devido à redução do fluxo sanguíneo mesentérico<sup>3</sup>. Valores considerados normais oscilam entre 70 e 75%. Quando elevados, podem indicar má distribuição do fluxo sanguíneo ou disfunção mitocondrial com redução do consumo de oxigênio pelas células. Valores abaixo dos limites anteriormente citados correlacionam-se a um débito cardíaco inadequado e, nessas situações, deve-se intervir precocemente para aumentar a oferta de oxigênio

e reduzir a hipóxia tecidual (uso de inotrópicos, administração de fluidos e reposição de sangue se hematócrito menor que 30%). No clássico estudo de Rivers *et al*, esse foi o único parâmetro cuja intervenção acarretou redução absoluta da mortalidade (15%) quando comparada ao grupo controle<sup>4,12,14</sup>.

**Pressão de oclusão da artéria pulmonar** – o cateter de artéria pulmonar é uma ferramenta útil para se identificar a etiologia do choque em determinados casos. Por se localizar nos segmentos finais da artéria pulmonar, quando ocluído, a medida da POAP teoricamente reflete a pressão diastólica do ventrículo esquerdo. Porém já foi mostrado que há uma pobre correlação entre a PAOP e o volume diastólico final do ventrículo esquerdo. Mesmo em voluntários saudáveis, a PAOP falha em prever a pré-carga devido à grande variação da complacência diastólica entre os indivíduos. Os valores da PAOP não são melhores do que os da PVC em prever a responsividade a fluidos e não devem ser usados isoladamente para avaliar o estado volêmico na sepse grave nem para prever a necessidade de nova oferta hídrica<sup>4,12,14</sup>.

## PARÂMETROS DINÂMICOS

**Varição da pressão de pulso ( $\Delta PP$ )** – modificações cíclicas da pressão pleural durante a ventilação levam a alterações do enchimento das câmaras cardíacas direitas, do volume venoso pulmonar e da pós-carga ventricular. A elevação da pressão pleural durante a inspiração aumenta o enchimento do ventrículo esquerdo (VE) (pela compressão das veias pulmonares e aumento da complacência do VE) e simultaneamente reduz a pós-carga, causando aumento do volume de ejeção do VE e da PA sistólica. Além disso, durante a inspiração o aumento da pressão pleural impede transitoriamente o enchimento do coração direito, o que fica evidente na curva da pressão arterial apenas na expiração como uma queda da pressão sistólica e do volume ejetivo<sup>4</sup>. Dessa forma, a  $\Delta PP$  é diretamente relacionada ao débito cardíaco e pode ser utilizada para avaliar as mudanças do débito cardíaco com boa acurácia. O  $\Delta PP$  é calculado pela diferença entre a pressão de pulso máxima e a mínima dividida pela média e convertida em porcentagem, e valores superiores a 13% predizem um aumento de 15% no débito cardíaco após um bolo de 500mL em pacientes com choque séptico<sup>4,14</sup>. Porém esta variável só pode ser considerada para pacientes sedados em ventilação mecânica (sem movimentos ventilatórios espontâneos) com volume corrente de 8 a 10mL/kg<sup>-1</sup>, o que contraria a tendência de realizar ventilação protetora e diminuir a sedação dos pacientes na UTI<sup>3</sup>. Também só é válido para pacientes que apresentam ritmo cardíaco regular<sup>4,14</sup>.

**Varição da pressão venosa central ( $\Delta PVC$ )** – é útil em pacientes em ventilação espontânea (mesmo intubados) na avaliação da responsividade aos fluidos. Quando se observa decréscimo maior que 1mmHg na PVC associado à redução na pressão intratorácica de pelo menos 2mmHg, pode-se prever boa resposta ao desafio hídrico<sup>3</sup>.

**Avaliação do fluxo sanguíneo aórtico por Doppler transesofágico** – durante o ciclo respiratório, as mesmas variações que afetam a pressão de pulso também ocorrem na velocidade de fluxo aórtico. Variações de fluxo maiores que 18% durante o ciclo respiratório foram capazes de prever boa responsividade ao desafio hídrico com sensibilidade de 90% e especificidade de 94%<sup>4</sup>.

**Diâmetro da veia cava inferior** – o diâmetro da veia cava inferior à entrada do átrio direito, mensurado por um ecocardiograma transtorácico subcostal, reflete a pressão do átrio direito. Quando se encontra colabada ao final da diástole, sugere depleção volêmica, ao mesmo tempo que quando distendida, associa-se com um estado volêmico adequado<sup>18</sup>.

## OUTROS PARÂMETROS

**Lactato** – é um produto da glicólise. No citoplasma a glicose é convertida em piruvato (através de uma reação anaeróbia) que pode ser transformado em lactato ou entrar na mitocôndria e formar ATPs através de reações aeróbias. Seu balanço depende da relação entre sua produção e consumo, sendo metabolizado no fígado e rins. Em situações de hipóxia, o piruvato não consegue ser metabolizado na mitocôndria, causando aumento na produção de lactato, por isso seu nível sérico é tradicionalmente utilizado como marcador de perfusão. Na sepse, o seu aumento precoce pode representar um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de O<sub>2</sub>. Porém, seu valor também pode estar aumentado devido à redução de sua metabolização que ocorre, por exemplo, nas doenças hepáticas. Seu aumento também pode resultar da elevação da glicólise aeróbia ou da produção regional de lactato, e o uso do lactato como marcador isolado de hipóxia tecidual tem sido questionado. Apesar de o lactato sérico ser um importante fator prognóstico, nenhum estudo mostrou que intervenções hemodinâmicas visando reduzir o seu valor alteraram a mortalidade na sepse<sup>3</sup>.

**Excesso de bases (BE)** – usualmente é visto como um marcador de acidose láctica. Entretanto, outras situações clínicas podem levar à acidose metabólica sem correlação com hipóxia tecidual, como a insuficiência renal e a acidose hiperclorêmica. Park *et al*<sup>19</sup> observaram em pacientes com sepse grave/choque séptico tratados segundo o EGDT normalização mais rápida do BE nos sobreviventes. Até o momento, assim como o lactato, não há trabalhos publicados correlacionando alvos de ressuscitação volêmica com metas a atingir nesses parâmetros<sup>3</sup>.

## CONCLUSÃO

A administração agressiva de fluidos nas primeiras 6 horas da sepse grave/choque séptico é importante para reestabelecer a perfusão tecidual e tentar impedir a disfunção de órgãos. Após esse momento inicial, é válido

utilizar-se de ferramentas de monitorização hemodinâmica (estática e dinâmica) para avaliar em quais pacientes uma oferta hídrica adicional será benéfica.

Quanto ao tipo de fluido utilizado, não há diferenças entre cristaloides e albumina. O uso de coloides sintéticos, entretanto, parece estar implicado em maior incidência de lesão renal aguda em pacientes sépticos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Bagshaw SM, Bellomo R. Fluid resuscitation and the septic kidney. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 527-530.
3. Ramos FJS, Azevedo LCP. Hemodynamic and perfusion end points for volemic resuscitation in sepsis. *Shock* 2010; 34: 34-39.
4. Durairaj L, Schmidt GA. Fluid therapy in resuscitated sepsis. *Chest* 2008; 133: 252-263.
5. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008; 12: R47.
6. Zanotti Cavazzoni SL, Dellinger RP. Hemodynamic optimization of sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care* 2006; 10(Suppl 3): S2.
7. Rivers EP, Jaehne AK, Eichhorn-Wharry L, Brown S, Amponsah D. Fluid therapy in septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 297-308.
8. 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: 431-443.
9. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, House AA. Potential interventions in sepsis acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 531-544.
10. 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.
11. Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. Fluid balance as a biomarker: impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2008; 12:169.
12. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A *et al*. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock. *Chest* 2000;117: 1749-1754.
13. Van Biesen W, 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.
14. Casserly B, Read R, Levy MM. Hemodynamic monitoring in sepsis. *Crit Care Clin* 2009; 25: 803-823.
15. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV *et al*. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 107-115.
16. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-2256.
17. Bayer O, Reinhart K, Sakr Y *et al*. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. *Crit Care Med* 2011; 39: 1335-1342.
18. Marik PE. Techniques for assessment of intravascular volume in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2009; 24: 329-337.
19. Park M, Azevedo LC, Maciel AT *et al*. Evolutive standard base excess and serum lactase level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: still outcome markers! *Clinics* (São Paulo) 2006; 61: 47-52.

## MEDIADORES INFLAMATÓRIOS NA PATOGENESE DA LEISHMANIOSE VISCERAL

Emir Mendonça Lima Verde  
Francisco Agenor Araujo Lima Verde  
Frederico Araujo Lima Verde



### INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) ou calazar é uma zoonose típica de áreas tropicais que tem como reservatórios naturais o cão, a raposa e alguns marsupiais, afetando predominantemente adultos jovens do sexo masculino. A doença ocorre de forma endêmica, possui larga distribuição geográfica, incidindo em várias regiões do mundo, como a região Mediterrânea da Europa, Ásia e América do Sul. Calcula-se que mais de 12 milhões de indivíduos são infectados pelas diversas espécies de leishmânias. A LV tem sido diagnosticada em 88 países e produz anualmente um a dois milhões de casos clínicos, causando em torno de 5.000 mortes. Apresenta uma incidência de 500.000 novos casos a cada ano.

A LV é causada no Brasil pela *Leishmania donovani chagasi*, protozoário intracelular com parasitismo intenso das células do sistema reticuloendotelial e ocorre em 12 dos 27 estados brasileiros, principalmente a Região Nordeste, onde a prevalência é de 5 a 25%. No estado do Ceará, a incidência de calazar é em torno de 4,6%.

### CARACTERÍSTICAS GERAIS DA LV

O parasitismo intenso de órgãos como fígado, baço, linfonodos, medula óssea, trato digestório, pulmões e rins, determina nestes órgãos intensas alterações inflamatórias. Os pacientes com calazar exibem acentuada anemia, leucopenia, trombocitopenia e níveis elevados de gamaglobulinas plasmáticas<sup>1</sup>. Apesar da marcada hiper-gamaglobulinemia, a LV causa intensa disfunção imunológica, com ativação policlonal de linfócitos B e de-

pressão na imunidade celular e humoral, sendo comum em muitas comunidades a associação com o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV)<sup>2</sup>.

Pacientes com manifestações clínicas de LV apresentam acentuada perda de peso, febre diária, palidez, tendência hemorrágica, hepatomegalia e volumosa esplenomegalia.

Em fases avançadas da LV, os pacientes apresentam-se intensamente debilitados, emagrecidos, cansados e exibindo de modo característico abdome volumoso à custa da grande hepatosplenomegalia. Edema de membros inferiores ocorre com frequência, contrastando com membros intensamente desnutridos e com grande perda de massa muscular.

Todos os dados do presente trabalho foram obtidos de pacientes que apresentam formas crônicas de LV, sendo os resultados da investigação comparados aos de indivíduos comprovadamente normais e de semelhante faixa etária. Todos os participantes receberam uma dieta padronizada, de alto valor calórico, contendo 1,5 a 2g de proteínas/kg corporal e com ingestão livre em cloreto de sódio. Nenhum medicamento foi administrado durante o período de investigação.

### QUADRO CLINICOLABORATORIAL NA LV

**Anemia** tem sido um achado constante em todos os pacientes com LV, geralmente acompanhada de leucopenia e plaquetopenia. A anemia parece ser de etiologia multifatorial, tais como elevada destruição de eritrócitos pelo baço, deficiente captação de ferro<sup>3</sup> e hemodiluição consequente à expansão volêmica.



**Disfunção hepática** – hipoalbuminemia é característica de todos os pacientes com LV e resulta parcialmente da disfunção hepática, ocasionada pelo parasitismo deste órgão. No fígado, são encontrados focos de infiltrados inflamatórios periporiais, constituídos de linfócitos T e B, macrófagos e plasmócitos. Ocorre hiperplasia das células de Kupffer, que se apresentam densamente parasitadas, por formas amastigotas de leishmânias; os hepatócitos apresentam graus variáveis de tumefação, esteatose microgoticular, e raramente necrose celular<sup>1</sup>. A atividade protrombínica, sempre baixa, situa-se em torno de 60% e são comuns elevações dos níveis plasmáticos de bilirrubina e de fosfatase alcalina.

**Enteropatia** – além da diminuição da síntese hepática de albumina, a hipoalbuminemia é também resultante de uma enteropatia perdedora de proteínas, decorrente do parasitismo jejunal. Estudos de biópsia da mucosa jejunal, com o uso da técnica da imunoperoxidase indireta com soro antileishmânia, mostram macrófagos densamente parasitados, infiltrando e deformando as vilosidades intestinais, alterações geralmente reversíveis, após o tratamento específico da LV<sup>4</sup>.

**Volemia** – os achados de anemia, hipoalbuminemia e hiponatremia têm sugerido a presença de contração de volume do espaço intravascular nos pacientes com LV, o que resultaria em estímulo secundário de receptores de volume e secreção de hormônio antidiurético (HAD)<sup>5</sup>. Entretanto, uma característica de todos os pacientes com LV, é a presença de grande pico policlonal na região das gamaglobulinas, facilmente reconhecido no traçado da eletroforese das proteínas plasmáticas.

Aplicando-se a equação de Landis-Pappenheimer,  $PCO = 2,1(PT) + 0,16(PT)^2 + 0,009(PT)^3$ , onde PCO = pressão coloidosmótica do plasma em mmHg, e PT = concentração de proteínas plasmáticas em g/dL<sup>6</sup>, verifica-se que na LV o poder coloidosmótico exercido pelas globulinas ultrapassa a queda da PCO determinada pelos baixos níveis de albumina. Isto significa que o poder coloidosmótico das proteínas plasmáticas dos pacientes com LV é igual ou mais elevado que o dos indivíduos normais. Portanto, o estímulo à secreção de HAD nos pacientes com LV faz-se na presença de normovolemia ou de hipervolemia<sup>7</sup>.

A expansão de volume intravascular tem sido observada em pacientes com diversas formas de esplenomegalia e em pacientes com LV, com o uso da técnica do azul de Evans, T1824<sup>8</sup>. Por outro lado, valores normais de volume intravascular têm sido descritos em pacientes com LV, quando utilizados métodos com <sup>59</sup>Fe e com o <sup>51</sup>Cr. Não há relato de depleção de volume nestes pacientes<sup>9</sup>.

## AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

**Filtração glomerular** – a avaliação da filtração glomerular foi determinada para fins clínicos através do *clearance* de creatinina endógena. Uma análise dos valores do *clearance* de creatinina endógena mostra que três grupos podem ser individualizados: 29,1% dos pacientes têm filtração glo-

merular elevada, com *clearance* acima de 130mL/min/1,73m<sup>2</sup>; 47,3% dos pacientes têm filtração glomerular dentro da faixa de normalidade (85-130mL/min/1,73m<sup>2</sup>); e 23,6% dos pacientes têm valores de *clearance* de creatinina entre 60 e 85,5mL/min/1,73m<sup>2</sup><sup>10</sup>.

A expansão do espaço hídrico e o aumento do fluxo sanguíneo renal têm sido descritos em pacientes com síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH)<sup>11</sup>.

Níveis elevados de óxido nítrico e prostaglandinas vasodilatadoras circulantes têm sido detectados em pacientes com LV, em resposta ao processo inflamatório generalizado, incluindo o próprio quadro de nefrite intersticial. A produção de prostaglandinas deve exercer efeitos importantes sobre o tônus vascular renal, mantendo elevada filtração glomerular e assegurando a excreção de sódio urinário nos pacientes com LV<sup>12,13</sup>. Todos os pacientes apresentam níveis significativamente baixos de pressão arterial, não se observando sinais clínicos de depleção de volume extracelular ou queda da pressão arterial em ortostase<sup>7,14</sup>.

A hipoalbuminemia, ao promover uma queda da pressão coloidosmótica plasmática intracapilar, pode ter efeito adicional, elevando a pressão efetiva de filtração glomerular. Este efeito, entretanto, ocorre em todos os pacientes com LV e é largamente sobrepujado pela elevação da pressão coloidosmótica produzida pelos altos níveis de globulinas plasmáticas.

Não se pode afirmar se apenas os pacientes com *clearance* de creatinina elevado sejam portadores de expansão do espaço hídrico e conseqüente hiperfiltração glomerular. Alterações estruturais ao nível de glomérulos, túbulos e interstício renais são comuns nos pacientes com LV e podem contribuir para reduzir a filtração glomerular.

**Concentração urinária** – quando submetidos ao teste de concentração urinária, preconizado por Volhard, os pacientes com LV mostram boa capacidade de concentração urinária, com valores de osmolalidade urinária acima de 700mOsm/kg<sup>10</sup>. Nenhum paciente apresenta valor de osmolalidade urinária inferior a 250mOsm/kg, o que seria a condição necessária para formação de suficiente água livre e conseqüente correção do estado de hiposmolalidade plasmática. Todas as amostras de urina obtidas durante o dia e colhidas ao se proceder o teste de concentração urinária têm osmolalidades elevadas, acima de 500mOsm/kg de H<sub>2</sub>O.

**Alterações acidobásicas** – um quadro misto de alcalose respiratória crônica e alcalose metabólica foi evidenciado em 75,5% dos pacientes com LV. Alcalose respiratória crônica pode ocorrer devido a presença de anemia, doença pulmonar intersticial, disfunção hepática e febre diária.

Vômitos de ocorrência irregular, porém frequentes, podem induzir hipocalemia e tendência à depleção de potássio e magnésio, fatores importantes para a manutenção do componente de alcalose metabólica. A hipoalbuminemia também é outro fator de alcalose metabólica, observada em todos os pacientes com LV.

Nos quadros de alcalose respiratória crônica, a presença de alcalose metabólica é caracterizada por uma queda mais acentuada da concentração de  $[H^+]$  em relação à queda observada da pressão parcial de gás carbônico ( $pCO_2$ ), ou seja:  $\Delta[H^+] > \Delta[pCO_2]$ <sup>15</sup>. Os pacientes com quadro misto de alcalose respiratória crônica e alcalose metabólica, ao serem submetidos ao teste de acidificação urinária com sobrecarga de cloreto de amônio, mostram que 34% deste grupo desenvolvem acidose metabólica, devido a: incapacidade de baixar o pH urinário para valores abaixo de 5,5; deficiente formação de acidez titulável a valores acima de  $25\mu\text{mol}/\text{min}$ ; deficiente secreção de amônia, caracterizando-se assim uma forma incompleta de acidose tubular renal distal.

Acidose metabólica simples, com ânion *gap* normal, ocorre em 24,5% dos pacientes com LV e é determinada por uma diminuição da capacidade de acidificação urinária ao nível do túbulo distal e conseqüente menor formação de acidez titulável e baixa secreção tubular de amônia. São pacientes que apresentam uma forma completa de acidose tubular renal distal. Estes pacientes, portadores de acidose metabólica simples, se submetidos ao teste de acidificação de Wrong e Davies apenas intensificam seus quadros de acidose metabólica, devendo portanto, ser evitada sobrecarga ácida<sup>10</sup>.

## DISFUNÇÃO TUBULAR PROXIMAL

**Proteínas** – pacientes com LV apresentam geralmente proteinúria abaixo de  $1\text{g}/24\text{h}$ , podendo, entretanto, apresentar valores mais elevados, dependendo do grau de comprometimento da arquitetura glomerular e das alterações inflamatórias intersticiais. Em 43,6% dos pacientes com LV, são detectados valores de proteinúria em níveis fisiológicos, ou seja, menos de  $125\text{mg}/24\text{h}$ . Valores fisiológicos de albumina urinária ( $< 30\text{mg}/24\text{h}$ ) ocorrem em 53,6% deste grupo. Outros pacientes com LV (56,4%) apresentam taxas maiores de proteinúria, atingindo valores até  $1.500\text{mg}/24\text{h}$ . Todos os pacientes, independentemente do grau de proteinúria, apresentam padrões semelhantes de proteínas urinárias. A análise eletroforética em gel de agarose mostra ser a proteinúria constituída de frações de baixo peso molecular, que migram com as frações globulínicas. A proteinúria está constituída em média de 17% da fração albumina, sendo 83% por frações globulínicas, que migram na eletroforese com as frações alfa-1, alfa-2, beta e gamaglobulinas. Esta proteinúria mostra-se altamente seletiva, não sendo detectada presença de transferrina na urina. Em 75% dos pacientes, observa-se excreção de IgG urinária em concentrações acima de  $5\text{mg}/24\text{h}$ . A imunoeletroforese urinária mostra excreção apreciável de cadeias leves  $\kappa$  e  $\lambda$ , representando 27% e 42%, respectivamente, do total de proteínas excretadas na urina.

Desse modo, os pacientes com LV têm proteinúria constituída predominantemente de frações globulínicas de baixo peso molecular, padrão característico das proteinúrias tubulares.

O teste de Bence Jones pode ser positivo nestes pacientes, embora não sejam encontrados picos monoclonais na urina<sup>16</sup>. Estudos experimentais em laboratório e de material de necropsia têm mostrado presença de depósitos de material amiloide no tecido renal, quando corados pelo vermelho-Congo, apresentando birrefringência quando examinado na luz polarizada<sup>17</sup>.

**Glicose** – excreção urinária aumentada de glicose, com valores acima de  $250\text{mg}/24\text{h}$ , são observados em 34,5% dos pacientes com LV, quando usada a técnica da hexoquinase.

**Aminoácidos** – em 10 pacientes foram realizadas cromatografias de aminoácidos urinários, porém não evidenciaram perdas anormais de aminoácidos<sup>16</sup>.

**Beta-2-microglobulina** – disfunção tubular proximal tem sido avaliada, utilizando-se a excreção de beta-2-microglobulina urinária nos pacientes com LV. A beta-2-microglobulina é uma molécula de baixo peso molecular, que é livremente filtrada nos glomérulos e 99,9% reabsorvida no túbulo proximal<sup>18</sup>. Todos os pacientes com LV apresentam níveis elevados de beta-2-microglobulina urinária, como resultado de uma queda da reabsorção tubular proximal de beta-2-microglobulina para valores em torno de 97%. As concentrações plasmáticas de beta-2-microglobulina acham-se elevadas nos pacientes com LV (média  $6\mu\text{g}/\text{mL}$ ), sendo interpretadas como uma resposta do sistema linfoplasmocitário ao quadro inflamatório.

Um aumento da quantidade de proteínas de baixo peso molecular ofertada ao túbulo proximal pode ser proveniente de um quadro de expansão volêmica, fato que pode contribuir para a proteinúria dos pacientes com LV. Entretanto, concentrações urinárias elevadas de beta-2-microglobulina ocorrem em todos os pacientes, independentemente do nível de filtração glomerular. Níveis elevados de beta-2-microglobulina urinária podem fornecer um falso teste urinário positivo para a proteína de Bence Jones<sup>16</sup>.

À medida que a doença evolui, a urina passa a ter quantidades crescentes de albumina, acompanhando o dano progressivo das estruturas glomerulares, com perdas maiores de albumina, tomando a proteinúria características mistas de proteinúria glomerular e tubular.

**Depleção de potássio** – aproximadamente 26% dos pacientes com LV apresentam hipocalcemia ( $P_{K^+} < 3,5\text{mEq}/\text{L}$ ) e caliorese inapropriada, com elevada fração de excreção urinária de potássio ( $> 6,5\%$ )<sup>16</sup>. Expansão do espaço hídrico, com maior oferta de potássio ao túbulo proximal, depleção de magnésio, com aumento da secreção tubular de potássio, diarreia crônica, com perdas digestivas de potássio e presença de alcalose respiratória crônica, com entrada de potássio para as células, são fatores adicionais na gênese da hipocalcemia dos pacientes com LV<sup>19,20</sup>.

**Hipocloremia** – ocorre em 30% dos pacientes com LV ( $P_{Cl} < 96\text{mEq}/\text{L}$ ) e é mais evidente no grupo de pacien-

tes com quadro misto de alcalose respiratória crônica e alcalose metabólica. A hipocloremia acompanha-se da elevação da fração de excreção urinária de cloro ( $> 1,5\%$ ), que também pode resultar da expansão volêmica, e maior oferta de cloro ao túbulo proximal.

**Fosfato inorgânico** – defeito tubular é também observado na reabsorção proximal de fosfatos. Usando-se o nomograma de Walton e Bijvoet<sup>21</sup>, verifica-se que 30% dos pacientes com LV apresentam diminuição da capacidade de reabsorção tubular proximal máxima de fosfatos ( $< 0,87\text{mmol/L}$  de filtração glomerular) e elevação da fração de excreção urinária de fosfatos ( $> 20\%$ ), devido a uma provável maior oferta de fosfato inorgânico ao túbulo proximal. Uma correlação direta foi observada estatisticamente entre o Tm de fosfato e os valores do *clearance* de creatinina nos pacientes com LV<sup>22</sup>. Redução da capacidade de reabsorção tubular máxima de fosfato pode ser resultado do estado de expansão da água corporal total, com aumento da carga de fosfato entregue para reabsorção tubular proximal. Ao contrário, em 70% dos pacientes com LV, observa-se maior reabsorção tubular de fosfato e consequente queda da fração de excreção de fosfato urinário, cuja patogenia será exposta posteriormente.

**Hipocalcemia** – diminuição do cálcio sérico total ( $< 9\text{mg/dL}$ ) foi detectado em 60% dos pacientes com LV. Após correção do cálcio total sérico para os baixos valores de albumina plasmática, a frequência de hipocalcemia reduziu-se a 30%. Estes pacientes apresentam também valores baixos de cálcio iônico plasmático.

**Hipercaleiúria** – é observada em 30% dos pacientes ( $U_{Ca^{++}} > 4\text{mg/kg}$ ), que também exibem diminuição da reabsorção tubular de fosfato e altos valores de filtração glomerular. É provável que a hipercaleiúria seja também resultante de maior oferta de cálcio ao túbulo proximal.

**Depleção de magnésio** – os pacientes portadores de LV apresentam valores baixos de magnésio sérico, concentrações elevadas de magnésio urinário ( $> 25\text{mg/dL}$ ) e altas frações de excreção urinária de magnésio ( $> 4\%$ ). Todos estes dados são indicativos de perda urinária de magnésio<sup>23</sup>. Os pacientes portadores de hipomagnesemia ( $P_{Mg^{++}} < 1,8\text{mg/dL}$ ) também apresentam características semelhantes de perda renal de magnésio. A expansão de volume, além de prejudicar a reabsorção tubular proximal de água, potássio, fosfato, também reduz a reabsorção de magnésio, com consequente aumento da excreção urinária de magnésio<sup>16,23</sup>. A diarreia crônica, observada nos pacientes com LV, é outro fator de perda extrarrenal de magnésio, contribuindo para um quadro de depleção crônica de magnésio corporal, que pode ocorrer mesmo na presença de taxas de magnésio sérico normais. A depleção crônica de magnésio dificulta a secreção de PTH pelas glândulas paratireoides e eleva a resistência do esqueleto à ação do PTH, com queda da concentração sérica de cálcio. A depleção de magnésio e/ou a hipomag-

nesemia aumentam ainda a secreção de potássio ao nível da alça de Henle e túbulos coletores corticais, com consequente hipocalemia e depleção de potássio corporal<sup>24</sup>. Também, por ser o ramo ascendente da alça de Henle o local de maior reabsorção tubular de magnésio, maior chegada de magnésio proveniente do túbulo proximal, ou devido presença de nefrite intersticial, pode haver prejuízo da reabsorção de magnésio neste setor do néfron, resultando em elevada fração de excreção urinária de magnésio.

Atenção especial deve ser dada aos pacientes graves, com queda do estado geral, pois, mesmo na ausência de insuficiência renal, apresentam, com frequência, depleção de potássio e de magnésio corporal. Tanto a hipocalemia como a hipomagnesemia podem ter efeitos deletérios sobre o sistema de condução do coração. A alcalose respiratória crônica pode contribuir também para um aumento da reabsorção tubular proximal de fosfatos, hipercaleiúria e defeito na secreção de PTH<sup>24</sup>.

Encontram-se nos pacientes com LV alterações eletrocardiográficas frequentes, como alargamento de QRS, prolongamento do intervalo QT, ondas T pontiagudas. Podem surgir arritmias cardíacas graves, com ocorrência de extrassístoles ventriculares e fibrilação ventriculares. A hipomagnesemia aumenta ainda a cardiotoxicidade aos digitálicos, favorecendo também o aparecimento de arritmias graves.

## HISTOPATOLOGIA RENAL

Alterações inflamatórias glomerulares estão presentes na maioria dos pacientes, e um quadro de nefrite intersticial tem sido um achado constante nos pacientes com LV. Glomérulonefrite proliferativa mesangial tem sido descrita em animais de laboratório e no homem, geralmente acompanhada de alterações degenerativas tubulares e infiltrado inflamatório intersticial focal de graus variáveis.

Em 11 pacientes portadores de LV, com *clearances* de creatinina variando entre 97 e 150 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, foram realizadas biópsias renais. Os fragmentos foram cortados com 2 $\mu$  de espessura e corados pelas técnicas HE, PAS e prata metenamina. Glomérulos normais são observados em 18,2% dos casos. Glomérulonefrite proliferativa mesangial, com tumefação de células epiteliais e proliferação de células mesangiais em 63,6% (Fig. 29.1). Observa-se nítida expansão da matriz mesangial, com presença de depósitos PAS positivos e argirófilos.

Dois pacientes (18,2%), além do quadro de glomérulonefrite proliferativa mesangial, apresentam capilares com imagens de duplos contornos, quando corados pela prata metenamina. Um paciente (9,1%) apresenta crescentes fibroepiteliais em 1/3 dos glomérulos, e um outro paciente, a presença de crescentes fibrosos na mesma proporção (Fig. 29.2). A alteração renal mais significativa é, entretanto, a presença de um infiltrado intersticial focal de células linfóides, especialmente plasmócitos, bem como de células granulocitárias, particularmente neutrófilos, presentes em todos os cortes analisados. Os infil-



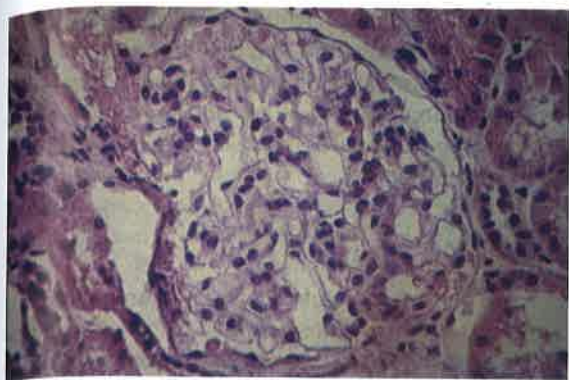


Figura 29.1 – Glomerulonefrite proliferativa mesangial. BMCF, 14 anos, masc. coloração: HE.

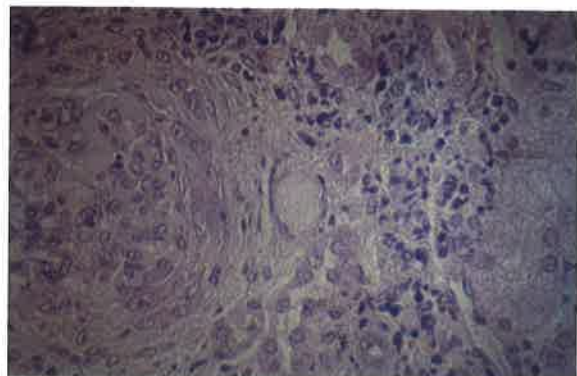


Figura 29.2 – Crescente epitelial, infiltrado intersticial. FCF, 26 anos, masc. coloração HE

trados inflamatórios apresentam distribuição focal nas zonas cortical e medular; ocorrem edema intersticial e frequentes alterações celulares degenerativas. Observa-se espessamento de algumas arteríolas interlobulares, porém as colorações pelo vermelho-Congo se mostraram negativas para amiloide.

O exame de urina pode fornecer dados importantes relativos ao processo inflamatório renal. O pH urinário geralmente apresenta valores acima de 6,0. As urinas matinais, quase sempre de coloração amarelo escuras ou avermelhadas, demonstram presença de hemoglobina e pigmentos biliares.

Em 75,4% dos pacientes, a densidade da primeira urina matinal está acima de 1.025. Com o uso de fitas, a pesquisa de proteínas é negativa em 57% dos pacientes. Um teste positivo para hemoglobina ocorre com frequência devido à presença de hemácias na urina. Cilindros hialinos, granulados, hemoglobínicos ocorrem em quase todos os pacientes; cilindros eitrocíticos identificam os pacientes com glomerulite. Hematúria, com presença de hemácias dismórficas, ocorre em quase todos os pacientes, sempre associada à leucocitúria ( $> 5$  leucócitos/campo). Os pacientes que exibem presença de duplos contornos nas alças capilares e aqueles que apresentam crescentes epiteliais mostram sedimento urinário rico em hemácias, leucócitos, cilindros e excretam quantidades mais elevadas de proteínas na urina.

## ALTERAÇÕES HORMONAIS

### SISTEMA RENINA-

#### -ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

O sistema renina-angiotensina-aldosterona apresenta particularidades interessantes nos pacientes com LV. A maioria dos pacientes com LV exibe um aumento das concentrações de renina plasmática, sem elevação proporcional dos níveis de aldosterona plasmática. Também a excreção urinária de aldosterona é baixa, sugerindo uma produção inapropriadamente baixa de aldosterona pelos pacientes com LV. Valores elevados de renina plasmática

( $> 2,6\text{ng/mL/h}$ ) estão presentes em 23,6% dos pacientes. Estes pacientes, entretanto, apresentam valores normais de aldosterona plasmática e não exibem sinais clínicos de depleção de volume extracelular. Valores de aldosterona plasmática inferiores a  $3\text{ng/dL}$  são observados em 32,7% dos pacientes. Estas taxas mostram-se baixas se correlacionadas às respectivas concentrações de renina plasmática<sup>25</sup>. Em 61,1% dos pacientes com LV, a excreção urinária de aldosterona está inferior a  $6\mu\text{g/dia}$ .

O cálculo do gradiente transtubular de potássio ao nível do túbulo distal confirma a baixa atividade da aldosterona a este nível. Valores baixos de gradiente transtubular de potássio ( $< 4$ ) ao nível do túbulo distal são observados em 68% dos pacientes com LV, confirmando baixa atividade da aldosterona a este setor do néfron. Depleção crônica de potássio pode ter um efeito inibitório importante sobre a zona glomerulosa das glândulas adrenais<sup>15</sup>. Trabalhos de necropsia têm mostrado intenso grau de parasitismo, inflamação e atrofia de glândulas adrenais, muitas vezes ficando a zona glomerulosa reduzida a uma fina camada de células<sup>27</sup>.

### SÍNDROME DE SECREÇÃO INAPROPRIADA DE HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

Hiponatremia, hipo-osmolalidade plasmática e elevada excreção diária de sódio têm sido observadas em todos os portadores de LV<sup>10</sup>. Dosagens de hormônio antidiurético (HAD) têm mostrado valores plasmáticos normais ou ligeiramente elevados, caracterizado-se, nestes pacientes, um quadro de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD). Este fenômeno parece ocorrer, embora em graus variáveis, em todos os pacientes portadores de LV, já que todos apresentam hiponatremia, hipo-osmolalidade e valores elevados de osmolalidade urinárias.

Os pacientes portadores de LV, embora evidenciem estado de desnutrição crônica durante as fases mais avançadas de evolução da doença, mantêm, em geral, um apetite conservado, fato que lhes garante uma oferta alimentar adequada de cloreto de sódio. Diarreia intensa é um fenômeno frequente nos pacientes com LV, o

que poderia contribuir como fator de depleção eletrolítica e consequente hiponatremia, contração de volume, aumento da reabsorção tubular de sódio. Isto traria uma baixa excreção de sódio urinário ( $U_{Na^+} < 20\text{mEq/L}$ )<sup>15</sup>. Ao contrário, os pacientes com LV apresentam concentrações de sódio urinário elevadas, com valores acima de 80mEq/L. A maior parte dos pacientes mantém fração de excreção de sódio urinário em torno de 1%. Em 15% dos casos, apresentam pequena elevação da fração de excreção de sódio urinário, com valores mais elevados<sup>7</sup>.

Baixos valores séricos de ácido úrico, frequentemente, acompanham os quadros de SIHAD. Hipouricemia é observada em 61,8% dos pacientes com LV. Ocorre ainda aumento da excreção urinária diária e da fração de excreção urinária de ácido úrico em 74,5% dos casos<sup>7</sup>.

Pneumonite intersticial tem sido frequentemente descrita em pacientes durante a evolução clínica da LV, sendo um achado de necropsia em 76,8% dos casos. Algumas vezes, a pneumonite intersticial está complicada com quadros de pneumonia lobar<sup>1</sup>, podendo ser a pneumonite intersticial, um fator importante na gênese da SIHAD presente nos pacientes com LV.

#### HIPOPARATIREOIDISMO

Valores baixos de paratormônio plasmático (PTH < 12pg/mL) têm sido detectados em dois terços dos pacientes com LV. Valores abaixo de 5pg/mL são observados em 30% dos pacientes<sup>22</sup>. Um aumento da reabsorção tubular proximal de fosfato, bem como maior entrada de fósforo e cálcio para os ossos, em resposta ao quadro de hipoparatiroidismo, podem justificar menor excreção diária de fosfato em 70% dos pacientes com LV<sup>22,24</sup>. Estes pacientes, entretanto, apresentam taxas de excreção de fosfato urinário acima de 550mg/24h, mostrando não ser a menor excreção de fosfatos decorrente de um déficit de ingestão de fósforo na dieta.

#### DISFUNÇÃO DO EIXO

##### HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL

Evidências de disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal são observadas em aproximadamente 50% dos pacientes com LV. Estes pacientes apresentam elevação das concentrações plasmáticas de ACTH e valores normais de cortisol plasmático. A inabilidade de elevação dos níveis de cortisol, sob estímulo do ACTH, é característica da insuficiência adrenal primária. Apesar de os pacientes com LV apresentarem valores mais elevados de cortisol que os indivíduos normais, tais alterações devem ser consideradas modestas, quando comparadas aos valores de renina e de cortisol plasmáticos de pacientes portadores de outras formas de doenças infecciosas crônicas<sup>27</sup>.

#### DISFUNÇÃO DO EIXO

##### HIPÓFISE-TIREOIDE

Redução da produção de hormônio da tireoide é observada em 24,6% dos pacientes que apresentam elevados níveis plasmáticos de hormônio tireostimulante (TSH) e baixos valores de tri-iodotironina ( $T_3$ ) e tiroxina ( $T_4$  livre).

Em 14,1% dos pacientes são encontradas baixas concentrações plasmáticas de TSH,  $T_3$  e  $T_4$  livre, mostrando, neste grupo, ser a disfunção tireoideia secundária ao baixo estímulo de TSH hipofisário. Em 32% dos pacientes são encontradas baixas taxas plasmáticas de  $T_3$  e  $T_4$  livre<sup>22</sup>.

#### DISFUNÇÃO DO EIXO HIPÓFISE-GONADAL

O atraso puberal, é comum em jovens de ambos os sexos com LV, sendo frequentes a queda dos pelos axilares e púbicos, irregularidades menstruais ou amenorrea. Os testículos são gravemente comprometidos, com redução dos tamanhos, contendo poucas células de Leydig e de Sertoli, ocorrendo, às vezes, interrupção da espermatogênese<sup>26</sup>.

Os valores plasmáticos do hormônio folículo-estimulante (FSH) mantêm-se dentro da faixa de normalidade em 81,4% dos pacientes com LV, estando elevados em apenas 18,6% dos casos. Todos os pacientes com LV, homens e mulheres, apresentam valores baixos de testosterona plasmática, quando comparados aos indivíduos normais. Cifras elevadas de hormônio luteinizante (LH) são observadas em 21,8% dos pacientes com LV, e baixos níveis de testosterona plasmática, em 58,2% dos casos. Valores normais de LH plasmático e de testosterona plasmática são detectados em 41,8% dos pacientes com LV.

#### DESNUTRIÇÃO

O quadro de má nutrição acompanhando a evolução crônica da doença, bem como a persistente hipoalbuminemia, são fatores de redução das taxas circulantes de diversos hormônios. Desnutrição calórico-proteica tem sido descrita como determinante da redução dos níveis plasmáticos de hormônio da tireoide, secundário à supressão da secreção de TSH<sup>28,29</sup>.

#### INFLAMAÇÃO

O quadro inflamatório observado na LV compromete não só os pulmões e fígado, mas também órgãos como o baço, linfonodos, medula óssea, trato digestório, rins, glândulas endócrinas etc.

Alterações hormonais em pacientes com LV têm sido reproduzidas experimentalmente pela administração de citocinas inflamatórias: interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa ( $\text{TNF-}\alpha$ )<sup>30-32</sup>.

O intenso estado inflamatório, compreendendo múltiplos órgãos, encontrado na LV, produz citocinas<sup>33</sup>, cuja administração em animais de laboratório e em seres humanos atua como potentes estímulos para o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com produção de ACTH e cortisol, e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e do eixo gonadal. Também tem sido demonstrada supressão da secreção de aldosterona e estímulo da secreção de renina, após a administração de IL-1 e  $\text{TNF-}\alpha$ <sup>34,35</sup>. A IL-6 é um potente estímulo para o eixo hipotálamo-

hipófise-adrenal e para a liberação de arginina-vasopressina, através da ativação do núcleo magnocelular<sup>30,36</sup>, com consequente manutenção do quadro de elevada secreção de hormônio antidiurético, mesmo na presença de expansão do espaço hídrico e hipo-osmolalidade plasmática.

Testes funcionais tornam-se necessários em pacientes com LV, para melhor caracterização dos distúrbios hormonais presentes nesta doença.

## CONCLUSÕES

O fenômeno inflamatório é a principal característica histopatológica presente em vários órgãos durante a evolução da LV, levando a alterações funcionais no fígado, intestino, rins etc. A intensa resposta imunológica, com elevadas taxas de gamaglobulinas, bem como o desenvolvimento de volumosa esplenomegalia, asseguram um estado de normovolemia ou hipervolemia. A secreção de cininas inflamatórias, particularmente IL-6, através de estímulo do núcleo magnocelular, mantém secreção persistente de HAD e consequente aumento da água total do organismo. Este quadro de SIHAD domina toda a evolução clínica da LV, resultando em valores elevados de filtração glomerular, alterações da reabsorção tubular proximal de proteínas de baixo peso molecular, sódio, cloro, potássio, glicose, ácido úrico, cálcio, fósforo e magnésio. Depleção de Mg<sup>2+</sup> interfere na secreção de PTH. Dano tubular é evidenciado com a beta-2-microglobulina, podendo o quadro de nefrite intersticial interferir na secreção de H<sup>+</sup>, na formação de acidez titulável, na secreção de NH<sub>3</sub> e no mecanismo de concentração urinária. Produção de prostaglandinas e de óxido nítrico devem agir determinando vasodilatação, manutenção de alta filtração glomerular e de elevada natriurese. A produção de citocinas inflamatórias tem sido responsabilizada pelo estímulo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal com produção aumentada de ACTH e cortisol, bem como supressão do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e hipófise-gonadal. Experimentalmente IL-1 e TNF- $\alpha$  têm produzido supressão da secreção de aldosterona e estímulo da produção de renina. Desse modo, mostram-se os fenômenos inflamatórios, através de seus mediadores, de grande importância na patogênese da leishmaniose visceral.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Badaró R, Duarte MI. Leishmaniose visceral (calazar). In Veronesi RF (eds). *Tratado de Infectologia*, 3ª ed. Atheneu: São Paulo, 2007, pp 1561-1590.
2. Carvalho EM, Barral A, Pedral Sampaio D et al. Immunological markers of clinical evolution in children recently infected with Leishmania. *J Infect Dis* 1992; 165: 535-540.
3. Pippard MJ, Moir D, Weatherall DJ, Lenicker HM. Mechanism of anemia in resistant visceral leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol* 1986; 80: 317-323.
4. Muigai R, Gatei DG, Shaunak S et al. Jejunal function and pathology in visceral leishmaniasis. *Lancet* 1983; 2: 476-479.
5. Verbalis JG, Berl T. Disorders of water balance. In Brenner BM (ed). *Brenner & Rector's. The Kidney*, 8th ed. WB Saunders: Philadelphia, 2008, pp 459-504.
6. Morissetti MP. Colloid osmotic pressure: its measurement and clinical value. *Can Med Ass J* 1977; 116: 897-900.
7. Lima Verde FA, Lima Verde FAA, Veronese FJV et al. Hyponatremia in visceral leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2010; 52: 253-258.
8. Mc Fadzean AJS, Todd D, Tsang KC. Observations on the anemia of cryptogenetic splenomegaly. II. Expansion of the plasma volume. *Blood* 1958; 13: 524-532.
9. Knight R, Woodroof AW, Pettitt LE. The mechanism of anaemia in kala-azar a study of 2 patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1967; 61: 701-705.
10. Lima Verde FAA, Lima Verde FA, Lima Verde I et al. Evaluation of renal function in visceral leishmaniasis (kala-azar): a prospective study on 50 patients from Brazil. *J Nephrol* 2007; 20: 430-436.
11. Rizo E, Liamis G, Elisaf M. Multiple metabolic abnormalities in a patient with the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Nephron* 2002; 91: 339-340.
12. Brandonisio O, Penaro MA, Sisto M et al. Nitric oxide production by Leishmania-infected macrophages and modulation by cytokines and prostaglandins. *Parasitologia* 2001; 43: 1-6.
13. Reiner NE, Malemud CJ. Arachidonic acid metabolism by murine peritoneal macrophages infected with Leishmania donovani: in vitro evidence for parasite-induced alterations in cyclooxygenase and lipoxygenase pathways. *J Immunol* 1985; 134: 556-563.
14. Reiner NE, Schultz LA, Malemud CJ. Eicosanoid metabolism by Leishmania donovani-infected macrophages: mouse strain response in prostanoic synthesis. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 38: 59-64.
15. Halperin ML, Goldstein MB. Hyponatremia. In Halperin ML, Goldstein MB (eds). *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology*, 3rd ed. WB Saunders: Philadelphia, 1999, pp 283-328.
16. Lima Verde FAA, Lima Verde FA et al. Renal tubular dysfunction in human visceral leishmaniasis (kala-azar). *Clin Nephrol* 2009; 71: 492-500.
17. Oliveira AV, Roque-Barreira MC, Sartori A et al. Mesangial proliferative glomerulo-nephritis associated with progressive amyloid deposition in hamsters experimentally infected with Leishmania donovani. *Am J Pathol* 1985; 120: 256-262.
18. Beverly CH. Urinary  $\beta_2$ -microglobulin masquerading as a Bence Jones protein. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 555-557.
19. Krishna GG, Steigerwalt SP, Pikus R et al. Hypokalemic states. In Narins RG (ed). *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. McGraw-Hill, New York, 1994, pp 659-696.
20. Krapf R, Jaeger P, Hulter HN. Chronic respiratory alkalosis induces renal PTH-resistance, hyperphosphatemia and hypocalcemia in humans. *Kidney Int* 1992; 42: 727-734.
21. Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975; 16: 309-310.
22. Lima Verde FA, Lima Verde FAA, Sabóia Neto A et al. Hormonal disturbances in visceral leishmaniasis (Kala-Azar). *Am J Trop Med Hyg* 2011; 84: 668-673.
23. Pollak MR, Yu ASL. Clinical disturbances of calcium, magnesium, and phosphate metabolism. In Brenner BM (ed). *Brenner & Rector's. The Kidney*, 7th ed. WB Saunders: Philadelphia, 2004, pp 1041-1076.
24. Berns JS. Disorders of magnesium homeostasis. In Greenberg A (ed). *Primer on Kidney Diseases*, 5th ed. WB Saunders: Philadelphia, 2009, pp 129-134.
25. Zipser RD, Davenport MW, Martin KL et al. Hyporeninemic hypoadosteronism in the critically ill: a new entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 867-873.
26. Bogliolo L. On the pathology of visceral leishmaniasis (Leishmania donovani). *Hospital* 1941; 20: 591-610.
27. Stern N, Beck FW, Sowers JR et al. Plasma corticosteroids in hyperreninemic hypo-aldosteronism: evidence for diffuse impairment of the zona glomerulosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 53: 217-220.
28. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the euthyroid sick syndrome. *Endocr Rev* 1982; 3: 164-217.



29. Smith SR, Chhetri MK, Johanson AJ *et al.* The pituitary-gonadal axis in men with caloric-protein malnutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 60-69.
30. Gionis D, Ilias I, Moustaki M *et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and interleukin-6 activity in children with head trauma and syndrome of inappropriate vasopressin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 79: 934-939.
31. Sweep F, Rijnkels C, Hermus A. Activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis by cytokines. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 1: 84-91.
32. Jones TH, Kennedy RL. Cytokines and hypothalamic-pituitary function. *Cytokine* 1993; 5: 531-538.
33. Hermus AR, Sweep CG. Cytokines and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37: 867-871.
34. Poll T, Zijlstra EE, Mevissen M. Interleukin 6 during active visceral leishmaniasis and after treatment. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 77: 111-114.
35. Ansari NA, Saluja S, Salotra P. Elevated levels of interferon-gamma, interleukin-10, during active disease in Indian kala-azar. *Clin Immunol* 2006; 116: 339-345.
36. Mastorakos G, Weber JS, Magiakou MA *et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans: potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 934-939.

CONSEQUÊNCIAS DA INTERAÇÃO  
GRAVIDEZ-GLOMERULOPATIAS

**Nefrologia Clínica**



# 30

## CONSEQUÊNCIAS DA INTERAÇÃO GRAVIDEZ-GLOMERULOPATIAS

Luiz Paulo José Marques  
Regina Rocco  
Lygia Maria Soares Fernandes Vieira



### INTRODUÇÃO

A gravidez promove importantes alterações fisiológicas que se iniciam logo após a concepção, para proporcionar um ambiente saudável ao desenvolvimento do feto. A presença de doença cardiovascular, metabólica ou renal aumenta o risco para o desenvolvimento de complicações maternas e fetais durante o ciclo gravídopuerperal.

Os efeitos da interação gravidez-glomerulopatia são bidirecionais e variados, com a atuação de vários fatores inerentes ao tipo morfológico da glomerulopatia associados ao grau de progressão e principalmente à presença de marcadores de prognóstico como hipertensão arterial, insuficiência renal e proteinúria na concepção, e podem propiciar aumento das morbiletalidades materna e fetal, como também o agravamento da doença renal.

A melhora da sobrevivência das portadoras de doenças renais, o aumento do conhecimento das doenças autoimunes e a disponibilidade de recursos terapêuticos mais eficazes para o tratamento das glomerulopatias primárias e secundárias, associados ao desejo intrínseco da maioria das mulheres de engravidar, são fatores indicativos de que cada vez mais frequentemente iremos nos defrontar com pacientes nefropatas grávidas. Torna-se, portanto, necessário o aumento contínuo do conhecimento sobre a interação glomerulopatia-gravidez, a fim de que possamos oferecer-lhes melhor orientação e acompanhamento médico durante o ciclo gravídopuerperal.

### ALTERAÇÕES ANATÔMICAS E FUNCIONAIS RENAIS DURANTE A GRAVIDEZ

#### ALTERAÇÕES ANATÔMICAS

Os rins aumentam de peso, tamanho e volume, durante a gravidez normal. Stevens *et al*<sup>1</sup>, utilizando material obtido por biópsia renal em mulheres grávidas, demonstraram que o diâmetro do glomérulo encontra-se substancialmente aumentado. Entretanto, as alterações anatômicas mais intensas são observadas nos cálices, na pelve renal e nos ureteres, que se encontram dilatados, dando a impressão errônea da presença de uropatia obstrutiva<sup>2</sup>. A dilatação ocasiona estase urinária, propiciando o desenvolvimento de pielonefrite aguda, a partir da presença de bacteriúria assintomática ou infecção do trato urinário durante a gestação.

#### ALTERAÇÕES FUNCIONAIS

Normalmente o fluxo sanguíneo de aproximadamente 4mL/min por grama 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. O ritmo de filtração glomerular (RFG) e o fluxo plasmático renal (FPR) também aumentam acentuadamente durante a gestação. O RFG pode aumentar em aproximadamente 50% quando compara-



do com o período pré-gravidez<sup>3</sup>. Os mecanismos responsáveis por essas mudanças são múltiplos. Observam-se o aumento do débito cardíaco e do volume plasmático em paralelo com os aumentos do RFG e do FPR e a diminuição da resistência vascular e da pressão arterial. Concomitantemente, emergem várias alterações endócrinas, como o aumento da secreção de progesterona, prolactina, cortisol, paratormônio, aldosterona, gonadotrofina coriônica e prostaglandinas que, associadas à diminuição da albumina sérica e da pressão oncótica endocapilar, podem contribuir para o aumento do RFG<sup>4,5</sup>.

A elevação do FPR e do RFG ao longo da gestação irá promover o aumento da carga filtrada de vários solutos, resultando maior excreção urinária. Pode-se observar a presença de proteinúria, glicosúria, aminoacidúria, bicarbonatúria e também 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, propiciando o aparecimento de infecção do trato urinário e bacteriúria assintomática, o que, por sua vez, aumenta o risco de abortamento e do nascimento de prematuros.

## AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL E DA PROTEINÚRIA DURANTE A GRAVIDEZ

### FUNÇÃO RENAL

A avaliação adequada da função renal durante o período gravidopuerperal é importante para detecção e manuseio 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 o ritmo de filtração glomerular (RFG)<sup>7</sup>. Entretanto, por ser um método invasivo, de alto custo e de realização de técnica complexa, com poucos laboratórios preparados para realizá-lo rotineiramente, seu uso é restrito à pesquisa médica em gestantes, não sendo utilizado na prática clínica para o acompanhamento da função renal durante a gestação.

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 do RFG durante a gestação, desde que haja, por parte da paciente, claro entendimento dos motivos da coleta adequada da urina de 24 horas; mostra-se também útil para a quantificação da excreção de proteínas urinárias, que é um marcador clínico-laboratorial de desenvolvimento de pré-eclâmpsia e glomerulopatias, assim como da reativação de nefropatias preexistentes. A utilização de equações para estimar a função renal através 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 o RFG de maneira precisa durante o período gestacional<sup>8,9</sup>.

A cistatina C tem sido considerada superior à creatinina para avaliar a função renal em mulheres não grávidas e pode ser recomendada como uma alternativa na gravidez. No entanto, dados mais recentes têm mostrado

substancial variabilidade do RFG estimada pela cistatina C entre diferentes populações. Outros fatores como diabetes, obesidade e inflamação podem alterar a sua geração e dados recentes têm questionado a acurácia dos resultados da utilização da cistatina C para estimar o RFG na gestação<sup>10</sup>.

### PROTEINÚRIA

A quantificação da proteinúria na gravidez é indicada em pelo menos duas situações clínicas. A primeira é o monitoramento da proteinúria em gestantes com doença renal preexistente, e a segunda, para o diagnóstico da pré-eclâmpsia. Cuidados obstétricos de rotina incluem tiras de teste de proteína de uma amostra de urina em cada consulta pré-natal, como um método de rastreio. Entretanto, tem sido demonstrado que os resultados obtidos com as tiras apresentam alta taxa de resultados falso-positivos e falso-negativos quando comparados com a dosagem de proteínas na urina de 24 horas<sup>11</sup>.

A proporção entre proteína e creatinina na amostra de urina tem sido o método preferencial para a quantificação da proteinúria nas mulheres não grávidas, em razão da alta precisão, reprodutibilidade e conveniência quando comparado com a urina de 24 horas<sup>12</sup>.

Entretanto, vários estudos têm comparado a proporção entre proteína e creatinina na amostra de urina com a proteína dosada na urina de 24 horas durante a gravidez e nas pacientes com pré-eclâmpsia, com resultados discordantes. Esses estudos apresentam diversidades na população estudada, no índice utilizado para definir uma proporção anormal, no período da gravidez em que foram realizados e o uso desses índices de proporção não estão validados em pacientes com nefropatia pré-gravidez. Eles sempre sugerem a realização da coleta de urina de 24 horas para a quantificação da proteinúria quando o resultado for inconclusivo<sup>13,14</sup>. Não é razoável a realização da proporção entre proteinúria e creatinina nas pacientes nefropatas grávidas em substituição à proteinúria de 24 horas. Estas pacientes apresentam gravidez de altíssimo risco e a quantificação da proteinúria é um índice importante para o diagnóstico e o acompanhamento da reativação da doença glomerular ou da superimposição de pré-eclâmpsia.

### DIAGNÓSTICO DA CAUSA DA PROTEINÚRIA DURANTE A GRAVIDEZ

A pré-eclâmpsia é a causa mais comum da proteinúria que se instala após a 20ª semana de gestação; é uma doença multissistêmica que envolve vários órgãos como os rins, o fígado e o sistema cardiovascular, e a causa mais comum de hipertensão arterial na gravidez, acometendo de 3 a 8% das grávidas. Constitui a maior causa de morbiletalidade materna e fetal; a ela estão relacionadas 10 a 15% das mortes maternas, aumento da incidência de descolamento prematuro da placenta, diminuição do crescimento fetal e parto prematuro<sup>15</sup>.

A pré-eclâmpsia é uma causa importante para o desenvolvimento de doença cardiovascular e renal materna. Entretanto, é interessante notar que a presença da pré-eclâmpsia não foi associada ao desenvolvimento de insuficiência renal na idade adulta em crianças que nasceram com peso normal<sup>16</sup>.

Os fatores de risco para o desenvolvimento dessa doença são: história de hipertensão arterial, doença renal, diabetes, obesidade, nacionalidade africana, idade  $\geq 35$  anos, pré-eclâmpsia prévia, nuliparidade, anormalidades congênitas do feto, gravidez gemelar ou molar. Usualmente, a pré-eclâmpsia é progressiva, porém é difícil prever a ocorrência de complicações graves, como eclâmpsia, acidente cerebrovascular, síndrome HELLP, edema pulmonar ou insuficiência renal. A síndrome HELLP incide em 10 a 20% das pacientes e é a forma mais grave da doença, caracterizada por hemólise, aumento das enzimas hepáticas e trombocitopenia, associada ou não à presença de hipertensão arterial ou proteinúria.

Observações recentes têm demonstrado a participação e a presença de fatores antiangiogênicos na manifestação clínica desta doença, como sugerido no estudo realizado por Muna Noori *et al*<sup>17</sup>, onde ficou demonstrado que mulheres com pré-eclâmpsia tinham aumento atenuado do fator de crescimento placentário (PLGF), seguido de aumento exagerado da endoglobina solúvel (sEng) e do antagonista (sFlt-1) do P1GF e do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), sugerindo o papel de biomarcadores angiogênicos derivados da placenta no controle da resistência vascular materna. O estudo realizado por Maynard *et al*<sup>18</sup> confirmou o papel da produção placentária aumentada do sFlt-1 na disfunção endotelial, no desenvolvimento de hipertensão arterial e proteinúria.

O sFlt-1 é um potente antagonista do P1GF e do VEGF produzidos pela placenta e encontrados em níveis elevados durante a gravidez. O PLGF e o VEGF são

conhecidos indutores da produção da síntese do óxido nítrico (eNOS) e de prostaciclina vasodilatadoras pelas células endoteliais, diminuindo o tônus vascular e a pressão arterial. Da mesma forma, a endoglobina atua na regulação do tônus vascular via eNOS. A desregulação desses fatores poderia produzir disfunção endotelial sistêmica levando ao aparecimento de hipertensão arterial, proteinúria e a outras manifestações clínicas da doença<sup>19</sup>. Tem sido demonstrado a diminuição urinária da PLGF e o aumento do sFlt-1 e da sEng, assim como da podocitúria, que resulta da perda aguda dos podócitos e pode ser um dos possíveis mecanismos da proteinúria nas mulheres com pré-eclâmpsia<sup>20-22</sup>. A dosagem urinária dessas substâncias pode resultar em achados laboratoriais que permitam o diagnóstico precoce da pré-eclâmpsia.

A associação da tríade proteinúria, hipertensão arterial e edema durante a gestação pode ser consequência de diversas doenças. Alguns dados clínicos e laboratoriais auxiliam no diagnóstico diferencial entre pré-eclâmpsia e glomerulopatia (Quadro 30.1).

A biópsia renal é considerada o exame mais específico para a determinação da causa da proteinúria nas gestantes. Mas só se justifica em pacientes que apresentam proteinúria antes da 20ª semana e não tenham diagnóstico prévio de glomerulopatia, e, quando necessária, deve ser feita preferencialmente no puerpério imediato. A realização da biópsia renal durante a gravidez não é contraindicada e as complicações que podem intercorrer são semelhantes às de pacientes não grávidas. Entretanto, a sua indicação se restringe às gestantes que apresentam piora progressiva da função renal associada à proteinúria secundária à doença renal. Nessa situação clínica, a determinação do tipo histológico da lesão renal auxilia na escolha do tratamento a ser empregado. Após a 32ª semana de gravidez, a biópsia renal é formalmente contraindicada, devido aos riscos que pode ocasionar ao curso da gravidez<sup>23,24</sup>.

Quadro 30.1 – Achados diagnósticos da pré-eclâmpsia e da glomerulopatia.

	Glomerulopatia	Pré-eclâmpsia
Anamnese	Nefropatia prévia	
Nulípara	Doença que possa causar nefropatia	Hipertensão arterial ou nefropatia
Início dos sintomas	Antes da 20ª semana de gravidez	Após a 20ª semana de gravidez
História familiar	Doença renal	Doença específica da gravidez
<b>Exames laboratoriais</b>		
Urina EAS	Piúria/Hematúria/Cilindros hemáticos	Cilindros hialinos e granuloso
		Aumento do sFTL-1, sENG e podocitúria Diminuição da PLGF
Sangue	Consumo de complemento (CH50, C3, C4)	Aumento de ácido úrico e LDH
	FAN, ANCA, anticardiolipina	ALT, AST, plaquetas (síndrome de HELLP)
<b>Exames radiológicos</b>		
Ultrassonografia/Doppler	Aumento da ecogenecidade renal	Incisura nas artérias uterinas
<b>Biópsia renal</b>		

FAN = fator antinuclear; ANCA = anticorpo anticitoplasma de neutrófilos; sFLT = receptor solúvel da tirosina cinase tipo fms; PLGF = fator de crescimento placentário; sENG = endoglobina; ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; LDH = desidrogenase láctica.

Estudamos 32 gestações de 26 pacientes com diferentes tipos de glomerulopatia (14 tinham diagnóstico morfológico pré-concepção), com a realização de biópsia renal para diagnóstico morfológico e definição da conduta terapêutica em 13 grávidas: em 11 delas no puerpério imediato (nas primeiras 72 horas após o parto) e em 2 que apresentavam perda progressiva da função renal (uma com diagnóstico morfológico prévio de nefropatia por IgA e outra com lúpus eritematoso sistêmico) na 15ª e 16ª semanas da gravidez. Não observamos nenhuma complicação importante, apenas a presença de hematuria macroscópica nas primeiras micções imediatamente após a realização da biópsia em uma paciente<sup>25</sup>.

## INTERAÇÃO GLOMERULOPATIAS E GRAVIDEZ

O aumento do FPR observado durante a gravidez é causado principalmente por alterações no volume circulante<sup>26</sup>. Alguns estudos têm sugerido que a prolactina pode desempenhar um papel importante na dilatação das artérias renais, aumentando o fluxo sanguíneo renal<sup>27</sup>. Além disso, o aumento do cortisol e do lactogênio proveniente da placenta também predispõe a alterações hemodinâmicas renais<sup>28</sup>. Assim, a presença de hiperfiltração e hipertensão glomerular durante o curso da gravidez, associada à diminuição da reserva funcional renal secundária à hipertensão arterial ou à glomerulopatia, pode contribuir para aumentar o dano glomerular e acelerar a progressão da doença renal<sup>29</sup>.

A presença de doença renal aumenta o risco de complicações materno-fetais durante o ciclo grávido<sup>30</sup>. Entretanto, a ideia de que o tipo histológico da glomerulopatia guarda aspectos peculiares, responsáveis pelo aumento da morbiletalidade fetal e na progressão da doença renal materna, não se sustentou diante da apresentação de séries com um número maior de gestações

associadas a diferentes glomerulopatias<sup>31,32</sup>. Mas a presença de algumas doenças glomerulares são mais preocupantes como a glomerulonefrite membranoproliferativa, a glomerulosclerose focal, a nefropatia por IgA e a nefrite lúpica (Quadro 30.2).

## GLOMERULONEFRITES NÃO PROLIFERATIVAS

### LESÃO MÍNIMA (GNLM)

Na maioria das mulheres em idade fértil, a GNLM encontra-se em estado de remissão e a gravidez usualmente é bem tolerada, sem alterar o curso da doença renal. Contudo, podemos observar a reativação da doença em poucos casos<sup>33</sup>.

### GLOMERULONERITE MEMBRANOSA (GNM)

A gravidez nas pacientes portadoras de GNM com função renal e pressão arterial normais não agrava a lesão renal nem aumentar a incidência de complicações materno-fetais<sup>33</sup>.

### GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL (GESF)

Tem sido observado aumento transitório da proteinúria e da pressão arterial durante a gravidez, assim como piora da lesão renal e taxa de perda fetal em torno de 25%. As grávidas com GESF também possuem risco mais elevado de evoluir para doença renal crônica terminal<sup>34</sup>.

### NEFROPATIA DE REFLUXO

A nefropatia de refluxo é uma das doenças renais mais comuns encontradas nas mulheres em idade fértil e constitui uma das principais causas de insuficiência renal em mulheres na terceira e quarta décadas de vida. Na gravidez tem sido descrita maior incidência de infecção

Quadro 30.2 – Efeito da gravidez nas glomerulopatias.

Nefropatia	Efeito da gravidez
Lesão mínima	Pode aumentar transitoriamente a proteinúria
GESF	Aumenta proteinúria e pressão arterial, piora lesão renal, perda fetal 25%
Membranosa	Nenhum
Membranoproliferativa	Aumenta proteinúria e pressão arterial, diminui função renal, perda fetal 50%
Nefropatia por IgA	Aumenta proteinúria e pressão arterial, diminui função renal, perda fetal 15%
Nefropatia do refluxo	Aumenta incidência de infecção urinária e pré-eclâmpsia, perda fetal 12,5%
Síndrome de Alport	Nenhum
Nefropatia diabética	Nenhum efeito sobre a lesão renal, aumenta a incidência de infecção urinária e pré-eclâmpsia
Lúpus eritematoso sistêmico	Controverso. Prognóstico favorável quando em remissão na concepção

GESF = glomerulosclerose segmentar e focal.



do trato urinário, que pode ocorrer em até 25%, de pré-eclâmpsia e uma taxa de mortalidade em torno de 12,5%<sup>35</sup>.

## NEFROPATIA DIABÉTICA

Em geral, a gravidez não tem efeito adverso sobre a instalação ou a progressão da doença renal diabética, quando as pacientes apresentam função renal e pressão arterial normais no momento da concepção. Entretanto, as diabéticas apresentam maior incidência de infecção urinária e pré-eclâmpsia<sup>36,37</sup>.

## SÍNDROME DE ALPORT

A síndrome de Alport é uma nefrite familiar progressiva e o tipo mais frequente é o ligado ao cromossomo X, causado por anormalidades genéticas na cadeia 5-alfa do colágeno tipo IV. Usualmente as pacientes em idade fértil se encontram com função renal preservada e a gravidez não tem levado à piora da função renal<sup>33</sup>.

## GLOMERULONEFRITES PROLIFERATIVAS

### NEFROPATIA POR IgA

Têm sido descritos diminuição da função renal, que tem reversão parcial após a gravidez, desenvolvimento de hipertensão arterial e piora da lesão renal, associados a uma taxa de perda fetal de aproximadamente 25%<sup>38</sup>.

### GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA (GNMP)

Em mulheres com hipocomplementemia persistente pode ocorrer a transferência transplacentária do fator nefritogênico C3 para o feto<sup>39</sup>. A gravidez pode levar à perda da função renal e as pacientes estão mais propensas a desenvolver hipertensão arterial e pré-eclâmpsia; encontra-se associada com alta perda fetal<sup>40</sup>.

### NEFRITE LÚPICA

Tanto a hipertensão arterial como a pré-eclâmpsia são comuns nas pacientes grávidas com lúpus e a reativação do LES é mais frequente em pacientes com nefrite membranosa. Tem sido demonstrada a piora da função renal durante a gravidez, principalmente quando o diagnóstico de LES é realizado durante a gestação. Há aumento do risco de perda fetal em pacientes com anticorpos anticardiolipina e/ou anticoagulante lúpico. Usualmente a dose do corticoide deve ser aumentada no puerpério imediato, devido à perda da imunossupressão natural da gravidez<sup>41</sup>.

Entretanto, vários estudos também têm demonstrado que o efeito da gravidez no curso das nefropatias não está diretamente relacionado com o tipo de glomerulopatia. Nas grávidas que apresentavam função renal normal ou próxima do normal e pressão arterial controlada no período da concepção e durante a gestação, não foi observado nenhum efeito deletério causado pela gestação na doença renal<sup>42,43</sup>. Por outro lado, nas mulheres que

apresentavam insuficiência renal (IR) ou hipertensão arterial (HA) foram observados aumento da morbiletalidade fetal e também piora da função renal devido à gravidez, diretamente relacionada com a gravidade tanto da HA como da IR<sup>32,44,45</sup>.

O efeito da HA na morbiletalidade fetal encontra-se diretamente relacionado com o período da gestação em que a HA se instala e se conseguimos controlá-la<sup>46</sup>. Junger *et al*<sup>32</sup> demonstraram uma mortalidade fetal de 12% quando a HA se instala no 3º trimestre. Entretanto, quando o aparecimento ocorre no 1º trimestre e não se consegue controlá-la de forma adequada, 100% dos fetos vão a óbito. Encontramos resultados semelhantes em nosso estudo<sup>25</sup>, com mortalidade fetal de 100% quando a HA se instala no 1º trimestre e não conseguimos controlá-la adequadamente. Por outro lado, observamos a presença de prematuridade com baixo peso fetal em 15 (71,4%) das 21 crianças nascidas vivas nas 27 gestações em que houve intercorrência de HA. Portanto, o controle eficiente da pressão arterial, reforçado por cuidados intensivos nefro-obstétricos, reduz sensivelmente a morbiletalidade fetal; são pré-requisitos necessários para uma gravidez bem-sucedida, especialmente em mulheres com glomerulopatias.

Outro dado de extrema importância para o resultado da gravidez em portadoras de glomerulopatias é o grau da insuficiência renal na concepção. Um fator essencial é definir o nível de insuficiência renal compatível com uma chance razoável de evolução fetal favorável. Tem sido demonstrado que nas pacientes com lesão renal leve (creatinina sérica < 1,4mg/dL), a gravidez tem curso melhor. Entretanto, nas pacientes com doença renal grave (creatinina sérica > 2,4mg/dL) foi observado mortalidade fetal em torno de 50% e todos os fetos nascidos vivos foram prematuros e de baixo peso<sup>25,47</sup>.

O grau de insuficiência renal na concepção é um dos fatores determinantes para a progressão da doença renal materna secundária à gestação, independente do tipo de glomerulopatia<sup>32,48,49</sup>. Em nosso estudo<sup>25</sup>, 100% das pacientes com insuficiência renal grave (creatinina > 2,4mg/dL) evoluíram para DRCT, duas iniciaram tratamento dialítico durante a gravidez e as outras duas no puerpério imediato.

Outro fator que tem influência na progressão da doença renal é a presença de proteinúria (Pu) nefrótica (> 3,5g na urina de 24 horas) na concepção ou durante a gestação. Hemmeler *et al*<sup>50</sup> demonstraram, com o acompanhamento durante 11 anos de 19 grávidas portadoras de doenças renais, que a Pu nefrótica durante a gravidez comporta-se como um fator de risco independente para o aumento da perda de função renal. Em nosso estudo<sup>25</sup>, a Pu nefrótica foi evidenciada em 17 (65,38%) das gestantes, associada a HA grave em 15 delas e constatamos um aumento significativo da piora da função renal em curto prazo (acompanhamento de 6 meses) dessas gestantes, assinalando que a Pu nefrótica durante a gravidez pode comportar-se como um dos fatores de risco para a progressão da doença renal nas grávidas.

## TRATAMENTO DAS GLOMERULOPATIAS DURANTE A GRAVIDEZ

O controle da pressão arterial e o tratamento da doença renal são imprescindíveis para a diminuição das morbilidades materna e fetal. A escolha das drogas a serem utilizadas deve levar em conta a eficácia e a segurança para a mãe e o feto durante a gestação e a lactação<sup>51</sup> (Quadro 30.3).

### USO DE ANTI-HIPERTENSIVOS

A  $\alpha$ -metildopa é um agente  $\alpha$  agonista central, considerada a droga anti-hipertensiva mais segura, eficaz e de primeira linha para o tratamento da hipertensão na gravidez, com larga experiência clínica acumulada, sem que tenham sido registrados efeitos clínicos adversos relevantes maternos ou fetais<sup>52</sup>.

Em relação aos betabloqueadores, o atenolol e o labetalol têm sido associados à restrição do crescimento fetal. O labetalol, um agente alfa e betabloqueador adrenérgico, pode ser utilizado com eficácia similar à metildopa<sup>53</sup>.

A hidralazina e os bloqueadores dos canais de cálcio têm sido utilizados com segurança, principalmente associados à metildopa, para otimizar o controle da pressão arterial sem ocasionar danos materno-fetais. Entretanto,

os diuréticos devem ser utilizados com precaução durante a gestação, particularmente após a segunda metade da gravidez, para evitar a retração do volume plasmático, que pode ocasionar isquemia placentária<sup>52</sup>.

O uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) e inibidores da renina, durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez, foi associado a dano fetal e neonatal, incluindo hipotensão, hipoplasia do crânio neonatal, anúria, insuficiência renal reversível ou irreversível, oligo-hidrânio, restrição do crescimento, hipoplasia pulmonar e óbito. Essas medicações são formalmente contraindicadas para uso durante a gestação<sup>54</sup>.

### USO DE IMUNOSSUPRESSORES

Os corticosteroides podem atravessar a placenta, mas não ocasionam nenhuma complicação para o feto. Tem sido demonstrada a presença da enzima 11 $\beta$ -hidroxidesidrogenase tipo 2, que *in vitro* tem a capacidade de inativar o cortisol e a prednisona<sup>55</sup>. Os corticosteroides são excretados em pequenas quantidades no leite materno, entretanto, seu uso se justifica pelo potencial benefício para a saúde da mãe. Tem sido aconselhado descartar o leite materno durante as primeiras 4 horas após a ingestão de prednisona em doses superiores a 20mg.

Quadro 30.3 – Drogas utilizadas durante a gravidez e a amamentação.

Medicação	Dose diária	Uso na amamentação
<b>Anti-hipertensivos na gravidez</b>		
<b>Primeira linha</b>		
$\alpha$ -Metildopa	750mg a 3g em 2-3 doses	Sem contraindicações
<b>Segunda linha</b>		
Hidralazina	50 a 300mg em 2-4 doses	Sem contraindicações
Labetolol	400 a 2.400mg em 2-3 doses	Pode causar bradicardia no concepto
Nifedipina	30 a 120mg em 1-4 doses	Sem contraindicações
Verapamil	80 a 240mg em 1-3 doses	Sem contraindicações
Tiazídicos	25-50mg em 1 dose	Diminui a produção de leite materno
<b>Contraindicados por ocasionar anomalias congênitas</b>		
Inibidores da enzima, conversora da angiotensina (IECA)		Sem contraindicações
Antagonistas do receptor da angiotensina (BRA)		Deve ser evitado o uso
Inibidores da renina (Alisquirreno)		Deve ser evitado o uso
<b>Imunossupressores na gravidez</b>		
Corticosteroides: pode aumentar o risco de infecções		Usados com cautela
Azatioprina: pode ocasionar diminuição do crescimento fetal		Contra indicada
Ciclosporina A: pode ocasionar diminuição do crescimento fetal		Contraindicada
<b>Contraindicados por ocasionar anomalias congênitas</b>		
Ciclofosfamida		Contraindicada
Metotrexato		Contraindicado
Micofenolato mofetil		Contraindicado
Rituximabe		Contraindicado

Nas pacientes em uso de corticoide, tem sido proposta a administração venosa de hidrocortisona 100mg de 8 em 8 horas perparto (no dia do parto), seguida de hidrocortisona 50mg de 8 em 8 horas no 1º dia após o parto e retorna-se à dose oral do corticoide que vinha sendo usada durante a gestação no 2º dia após o parto<sup>56</sup>.

A azatioprina e a ciclosporina A têm sido muito usadas nas grávidas pós-transplante, sem ocasionarem anomalias congênitas, podendo, entretanto, diminuir o crescimento fetal. Com o uso da ciclosporina A, também tem sido observado aumento da incidência de hipertensão arterial durante a gestação. O uso dessas drogas é contraindicado durante a amamentação<sup>57</sup>.

Ciclofosfamida, metotrexato e micofenolato mofetil levam ao aparecimento de anomalias congênitas e a utilização dessas medicações é contraindicada durante a gravidez e a lactação. Com relação ao rituximabe, não temos dados sobre seu uso durante a gravidez, mas apresentou anomalias congênitas em estudos com animais. O uso dessas drogas, quando houver indicação precisa para o tratamento materno, principalmente no 1º trimestre, leva à séria consideração sobre a necessidade da interrupção da gestação<sup>58</sup>.

#### TERAPIA SUBSTITUTIVA

O controle metabólico é essencial nas pacientes que desenvolvem lesão renal grave durante a gestação. A diálise deve ser iniciada a partir de níveis de ureia iguais a 100mg/dL<sup>59</sup>. A hemodiálise (HD) proporciona trocas hidreletrolíticas e metabólicas muito rápidas, podendo aumentar os riscos de hipotensão e anemia. Devemos, portanto, adequar os parâmetros de fluxo sanguíneo e ultrafiltração, a fim de evitarmos instabilidade hemodinâmica e hipotensão, que podem proporcionar isquemia placentária. Quanto à frequência das sessões, tem sido proposta hemodiálise (HD) diária ou de segunda a sábado (6 sessões semanais de 4 horas). A realização de mais de 20 horas de HD semanais tem proporcionado a diminuição da morbiletalidade fetal e o aumento da ocorrência de nascimentos com mais de 32 semanas de idade gestacional<sup>60,61</sup>.

#### TRATAMENTO OBSTÉTRICO

As gestantes com nefropatias não complicadas são acompanhadas em ambulatorios e aconselha-se o uso de corticosteroides (12mg de betametasona por via intramuscular, ao dia, durante dois dias) para prevenção da síndrome de angústia respiratória do recém-nascido antes da 34ª semana. A partir da 34ª semana, inicia-se a propedêutica da vitalidade fetal, a qual deverá ser feita semanalmente com a realização do perfil biofísico fetal completo. A gestação pode seguir o seu curso até a 40ª semana. Quando a vitalidade fetal estiver comprometida, indica-se o parto terapêutico.

Na nefropatia complicada, que inclui a pré-eclâmpsia superajuntada, a paciente deve ser imediatamente internada. Caso a vitalidade fetal esteja normal, aguarda-se a evolução do caso clínico. Na piora do estado geral ma-

terno, interrompe-se a gestação. Quando o feto apresenta sinais de sofrimento, a interrupção da gestação dependerá do grau de comprometimento e da idade gestacional, o parto cesáreo será sempre a melhor indicação<sup>62</sup>.

#### PLANEJAMENTO DA GRAVIDEZ

A gravidez nas pacientes portadoras de glomerulopatias deve ser sempre considerada de altíssimo risco. O diagnóstico da glomerulopatia deve ser estabelecido antes da concepção e a gravidez responsabilmente planejada, para que a paciente possa se beneficiar de cuidados intensivos prospectivos, coordenados por obstetras e nefrologistas, a fim de minimizar os efeitos deletérios materno-fetais que podem advir da interação gravidez e glomerulopatias.

A paciente tem que ser orientada para programar a gravidez, devendo a concepção ocorrer no período no qual possamos obter um melhor controle clínico da doença, ou seja, remissão clínica ou laboratorial por um período maior que 6 meses, pressão arterial controlada com medicações próprias para o uso durante a gestação, proteinúria < 500mg/24h, creatinina < 1,4mg/dL, uso de prednisona em dose < 20mg/dia e o término do uso de citostáticos como a ciclofosfamida, micofenolato mofetil e o metotrexato há pelo menos 3 meses (Quadro 30.4).

As pacientes com lesão renal grave (creatinina sérica > 2,4mg/dL), especialmente em presença de hipertensão arterial e/ou proteinúria nefrótica, devem ser claramente informadas sobre os riscos do insucesso da gravidez e deterioração irreversível da função renal. A aceitação ou a recusa de tais riscos depende, em grande parte, da decisão da paciente e do cônjuge após receberem por parte do médico assistente, informações claras e completas sobre os resultados previsíveis e os riscos da gravidez.

Outro fator que devemos levar em conta, na orientação para o planejamento da gravidez nas pacientes com doença renal, é a oligonefropatia. Os néfrons são formados entre a 9ª a 35ª semana de gestação e tem sido demonstrado que as crianças de baixo peso ao nascer (peso corporal < 2.500g) apresentam redução na quantidade de néfrons, que se encontram com hipertrofia compen-

Quadro 30.4 – Planejamento da gravidez na doença renal.

<b>Informar adequadamente que a gravidez é de alto risco</b>
Fornecer informações detalhadas sobre as morbiletalidades materna e fetal
Fornecer informações detalhadas sobre a incidência e as consequências da oligonefropatia
<b>Condições clínicas desejáveis pré-concepção</b>
Remissão da doença > 6 meses
Pressão arterial controlada com drogas adequadas para a gravidez
Proteinúria < 500mg/24h
Creatinina sérica < 1,4mg/mL
Prednisona na dose < 20mg/dia
Término do uso de imunossupressores teratogênicos > 3 meses



satória e têm maior tendência para desenvolver doenças cardiovasculares, metabólicas e insuficiência renal na vida adulta<sup>63-65</sup>. O argumento de que a idade gestacional deve ser levada em conta quando se analisa o peso ao nascer e que o baixo peso pode ser fisiológico para a idade gestacional em prematuros não se sustenta. Tem sido demonstrado que o peso ao nascer *per se* é o dado mais preditivo para o desenvolvimento de insuficiência renal na idade adulta<sup>66</sup>.

A oligonefropatia pode predispor ao desenvolvimento de hipertensão sistêmica e intraglomerular, com o aumento da albuminúria, que pode provocar um curso clínico adverso nos indivíduos que apresentam doença renal glomerular, como a lesão mínima e a nefropatia por IgA<sup>67,68</sup>.

Uma metanálise que utilizou 38 estudos demonstrou que a presença de oligonefropatia em crianças que nasceram com peso abaixo de 2.500g, acarretou risco médio para desenvolver albuminúria na vida adulta de 1,81, para insuficiência renal terminal de 1,58 e para diminuição da função renal estimada foi de 1,79. O resumo desses estudos mostrou risco de 1,73 para o desenvolvimento de doença renal<sup>69</sup>.

Outro estudo que combinou os dados do registro norueguês de nascimento com o de doenças renais, que compreende dados sobre todos os pacientes que desenvolveram doença renal terminal na Noruega desde 1980, acompanhou 2,1 milhões de pessoas por até 38 anos, demonstrando que as crianças que nascem com baixo peso aumentam em 70% o risco de desenvolver insuficiência renal e que o baixo peso ao nascer foi mais fortemente associado com o desenvolvimento de doença renal terminal durante os primeiros 14 anos de vida do que após 15 anos de idade<sup>70</sup>. Esses dados são bastante convincentes para demonstrar a necessidade de informar claramente aos pais as complicações clínicas futuras que as crianças nascidas com baixo peso podem desenvolver.

Em nosso estudo<sup>25</sup>, 15 (62,5%) das 26 crianças nascidas vivas em 32 gestações, de mães portadoras de glomerulopatias, apresentavam baixo peso, com consequente oligonefropatia e predisposição para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, metabólicas e insuficiência renal na vida adulta. As crianças nascidas com baixo peso devem receber acompanhamento médico periódico contínuo, como aprendemos a fazer com os doadores de rim.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stevens H. Serum cystatin C reflects glomerular endotheliosis in normal hypertensive and pre-eclamptic pregnancies. *Br Obstet Gynaecol* 2003; 110: 825-829.
2. Rasmussen PE, Nielsen FR. Hydronephrosis during pregnancy: a literature review. *Eur J Obstet Gynaecol* 1988; 27: 249-259.
3. Davison JM, Hytner FE. Glomerular filtration during and after pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1974; 81: 588-592.
4. Umans JA, Lindheimer MD. The renal adaptations to pregnancy is now nostalgic. *J Clin Invest* 1995; 96: 482-490.
5. Conrad K. Mechanisms of renal vasodilation and hiperfiltration during pregnancy. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 7: 438-443.
6. Shurgiss SN, Dunlop W, Davison JM. Renal haemodynamics and tubular function in human pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 1987; 1: 769-786.
7. Au Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner DSO. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 1999; 17: 309-317.
8. Marques LPJ, Rocco R, Victor MH *et al.* Clinical use of estimating glomerular filtration rate during pregnancy. *Health* 2011; 3: 32-36.
9. Marques LPJ, Rocco R, Santos OR. Avaliação da filtração glomerular durante a gravidez. In Cruz J; Cruz HMM; Kirsztajn GM; Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia* 11. Sarvier: São Paulo, 2010, pp. 65-69.
10. Stevens LA, Schmidt CH, Greene T *et al.* Factors other than GFR affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2009; 75: 652-660.
11. Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG *et al.* Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynaecol* 2004; 103: 769-777.
12. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein: creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: A systematic review. *Clin Chem* 2005; 51: 1577-1586.
13. Wheeler TL, Blackhurst DW, Dellinger EH, Ramsey PS. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynaecol* 2007; 196: 465-469.
14. Smith NA, Lyons JG, McElrath TF. Protein: creatinine ratio in uncomplicated twin pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 2010; 203: 381-385.
15. Duley LG. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130-137.
16. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001; 323: 1213-1217.
17. Noori M, Donald AE, Kopoulou AA *et al.* Function prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation* 2010; 122: 478-487.
18. Maynard SE, Min JY, Merchan J *et al.* Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649-658.
19. Hennessy A, Makris A. Preeclamptic nephropathy. *Nephro* 2011; 16: 134-143.
20. Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG *et al.* First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynaecol* 2008; 199: 266-272.
21. Savvidou MD, Akolekar R, Zaragoza E *et al.* First trimester urinary placental growth factor and development of pre-eclampsia. *BJOG* 2009; 116: 643-647.
22. Garovic VD, Wagner SJ, Turner ST *et al.* Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynaecol* 2007; 196: 320-326.
23. Packham D, Fairley KF. Renal biopsy: indications and complications in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 935-939.
24. Day C, Hewins P, Hildebrand S *et al.* The role of renal biopsy in women with kidney disease identified in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 201-206.
25. Marques LPJ, Rioja LS, Victor MH *et al.* Consequências da interação nefropatia e gravidez. *JBN* 2006; XXVIII (Supl 3): 180-180.
26. Gallery EDM. Renal physiology in normal pregnancy. *Pathog Renal Dis* 2000; 46: 1-5.
27. Walker J, Garland HO. Single nephron function during prolactin-induced pseudopregnancy in the rat. *J Endocrinol* 1985; 107: 127-131.
28. Baylis C, Reckelhoff JF. Renal hemodynamics in normal and hypertensive pregnancy: lessons from micropuncture. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 98-104.
29. Camici M. Functional renal reserve and glomerular hyperfiltration. *Minerva Urol Nefrol* 2005; 57: 1-7.

30. Fischer MJ, Lehnerz SD, Hebert JR *et al.* Kidney disease is a independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 415-426.
31. Packhan DK, North RA, Faerley KF *et al.* Primary glomerulonephritis and pregnancy. *Q J Med* 1989; 71: 537-553.
32. Jungers P, Chauveau D, Choukroun G *et al.* Pregnancy in women with impaired renal function. *Clin Nephrol* 1997; 47: 281-288.
33. Lindheimer MD, Katz AL. Gestation in women with kidney disease: prognosis and management. *Bailliers Clin Obstet Gynaecol* 1994; 8: 387-404.
34. Holley JI, Bernardini J, Quadri KH *et al.* Pregnancy outcomes in prospective matched control study of pregnancy and renal disease. *Clin Nephrol* 1996; 45: 77-82.
35. Jungers P, Houillier P, Chauveau D *et al.* Pregnancy in women with reflux nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 593-599.
36. Young EC, Zajdenverg L, Marques LPJ *et al.* Qual o impacto da gestação na instalação e no curso da nefropatia diabética?. In *XVII Congresso da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2009, Fortaleza. Temas Livres: S950.
37. Landon MB. Diabetic nephropathy and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 998-1006.
38. Abe S. The influency of pregnancy in long term prognosis women with IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1994; 41: 50-56.
39. Davis AE. Transfer of C3 nephritic factor from mother to fetus. *N Engl J Med* 1977; 297: 144-149.
40. Packham DK, North RA, Fairley KF *et al.* Pregnancy in women with diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1988; 29: 193-198.
41. Hou SH. Pregnancy in women with lupus nephritis. In Lewis EJ, Schwartz MM, Korbet SM (eds) *Lupus Nephritis*, Ed. Oxford University Press: New York, 1999; pp.262-283.
42. Katz AI, Davison JM, Hayslett JP *et al.* Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney Int* 1990; 18: 192-206.
43. Barcelo P, Lopes-Lillo J, Cabero L, Del Rio G. Successful pregnancy in primary glomerular disease. *Kidney Int* 1986; 30: 914-918.
44. Alexopoulos E, Bili H, Tampakoudis P *et al.* Outcome of pregnancy in women with glomerular diseases. *Ren Fail* 1996; 18: 121-129.
45. Sanders CL, Lucas MJ. Renal disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 593-600.
46. Paller MS. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 314-321.
47. Davison JM. Renal disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 109-114.
48. Shimizu A, Takei T, Moriyama T *et al.* Effect of kidney disease stage on pregnancy and delivery outcomes among patients with immunoglobulin a nephropathy. *Am J Nephrol* 2010; 32: 456-461.
49. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 226-232.
50. Hemmelder MH, de Zeeuw D, Fidler V *et al.* Proteinuria: a risk for pregnancy-related renal function decline in primary glomerular disease? *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 187-192.
51. Chaves RG, Lamounier JA. Uso de medicamentos durante a lactação. *J Pediatr* 2004; 80(5 Supl): S189-S198.
52. Lenfant C; National Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *J Clin Hyperten* 2001; 3: 75-88.
53. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007.
54. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA *et al.* Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aus N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 242-246.
55. Bernal ALL, Craft PL. Placenta, fetal membrane and decidua in early and late gestation. *Placenta* 1981; 2: 279-285.
56. McGee CD, Makowski EL. SLE and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107: 1008-1012.
57. Ostensen M. Treatment with immunosuppressive and disease modifying drugs during pregnancy and lactation. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 148-52.
58. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ. Report from the national transplantation pregnancy registry: outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2002; 1: 121-130.
59. Hou S. Modifications of dialysis for pregnancy. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 823-826.
60. Okundaye I, Abrinko P, Hou S. Registry of pregnancy in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 766-773.
61. Hou S. Pregnancy in Dialysis patients: Where do we go from here? *Sem Dial* 2003; 16: 376-378.
62. Manual de gestação de alto risco. FEBRASCO. Brasília, 2011.
63. Manalich R, Reyes L, Herrera M *et al.* Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int* 2000; 58: 770-773.
64. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number and kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(Suppl): S68-S77.
65. Puddu M, Fanos V, Podda F, Zaffanello M. The kidney from prenatal to adult life: perinatal programming and reduction of number of nephrons during development. *Am J Nephrol* 2009; 30: 162-170.
66. Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, Iversen BM. Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 837-845.
67. Zidar N, Cavic MA, Kenda RB *et al.* Effect of intrauterine growth retardation on the clinical course and prognosis of IgA glomerulonephritis in children. *Nephron* 1998; 79: 28-32.
68. Zidar N, Avgustin CM, Kenda RB, Ferluga D. Unfavorable course of minimal change nephrotic syndrome in children with intrauterine growth retardation. *Kidney Int* 2006; 54: 1320-1323.
69. White LS, Perkovic V, Cass A *et al.* Is Low Birth Weight an Antecedent of CKD in Later Life? A Systematic Review of Observational Studies. *AJKD* 2009; 54: 248-261.
70. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T *et al.* Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 151-157.

## MIELOMA MÚLTIPLO E O RIM

Francisco José Werneck de Carvalho

Marcia Regina Gianotti Franco



O rim por pode ser acometido por doenças de etiologias heterogêneas como as de origem imunológica, reação inflamatória, por lesão tóxica ou isquêmica. As doenças geralmente têm preferências por acometer uma das diversas estruturas renais nos seus estágios iniciais, podendo levar ao comprometimento global, com o desenvolvimento de insuficiência renal. No caso das doenças imunológicas, ocorre depósito de complexo antígeno-anticorpo circulante ou formação *in situ*, como nas glomerulopatias primárias e secundárias; nas de origem por depósito como no mieloma, o alto fluxo plasmático renal é o mecanismo facilitador; nas de origem inflamatória como as nefrites intersticiais e nas de origem tóxica ou isquêmica, por ação sobre as células tubulares.

O objetivo do trabalho foi o de revisar o quadro de mieloma múltiplo com realce sobre o comprometimento do rim por essa doença, que consiste numa doença maligna das células plasmáticas.

## INTRODUÇÃO

Sob a ampla denominação de câncer encontram-se doenças com distintas manifestações clínicas e comportamento biológico, cuja característica comum é apresentarem crescimento descontrolado de células aberrantes, com um variado número de agentes possivelmente causadores ou facilitadores do seu aparecimento, sendo o envelhecimento o fator de risco mais importante, já que mais de 60% dos casos de neoplasia acometem pessoas na sétima década de vida<sup>1</sup>. A via final das doenças malignas é a mutação genética celular que a transforma numa célula de comportamento anômalo, não responsiva às verificações imunológicas ordinárias da população celular normal e incapazes de executarem a sua função específica. O controle do seu crescimento e da sua propagação segue mecanismos complexos e heterogêneos, os quais

não estão inteiramente identificados até o momento, promovendo, na maioria das vezes, um crescimento acelerado deste grupo celular.

As neoplasias são consideradas doenças de origem genética, em que o fenótipo maligno muitas vezes exige mutações de vários genes, com as células neoplásicas mantendo a sua capacidade proliferativa através da aquisição de mutações em genes reguladores do ciclo celular, mais comumente aqueles que regulam o ponto de verificação do G1 da fase de replicação celular.

O câncer leva à morte por invadir os órgãos através de uma extensão direta ou pelo desenvolvimento de implantes metastáticos à distância, disseminadas através do sangue, linfa ou serosas, determinando uma desorganização celular do órgão atingido e a perda da capacidade das células deste órgão atingido em exercer as suas atividades afins. Com relação aos aspectos epidemiológicos, as doenças neoplásicas são, atualmente, a segunda causa mais frequente de morte nos países industrializados, cuja primazia deve-se, no entanto, às doenças cardiovasculares. Nos países em desenvolvimento também tem sido observado aumento da incidência de doenças malignas<sup>2</sup>, embora sem atingir os mesmos níveis dos encontrados nos primeiros.

O acometimento do rim por doenças malignas pode ter uma origem primária renal como o nefroblastoma (tumor de Wilms), um tumor infantil, e o carcinoma de células renais, neoplasia dos adultos, que é classificado quanto à sua histopatologia e incidência como carcinoma de células claras: 60%; tumor papilar: 10 a 15%; tumor de células cromóforas: 5 a 10%; oncocitomas: 5 a 10%; e tumores dos ductos coletores ou de Bellini: menos de 1%<sup>3</sup>. Outra forma de acometimento renal também é a secundária a outras doenças malignas, por exemplo, o mieloma múltiplo ou também secundária ao emprego de drogas antineoplásicas, as quais podem ter potencial nefrotóxico e assim determinando o desenvolvimento de lesão renal aguda.



Com relação às células sanguíneas, essas são classificadas quanto a sua origem embriológica em linhagem linfóide ou mieloide e incluem neste grupo os granulócitos, monócitos, eritrócitos e as plaquetas. As doenças malignas delas oriundas terão assim a denominação de linfoproliferativas e mieloproliferativas, de acordo com a sua origem celular.

Os linfócitos maduros são produtores de imunoglobulinas. Essas imunoglobulinas são compostas de maneira variada pelos cinco grupos de isotipos de cadeias pesadas denominadas de M, G, A, D, E e de cadeias leves ( $\lambda$  e  $\kappa$ ). Na produção dos anticorpos pelos linfócitos, somente há participação de duas moléculas de cadeias leves e de duas cadeias pesadas.

As desordens das células plasmáticas formam um grupo de doenças malignas ou potencialmente malignas, determinadas pela proliferação de clones isolados de células plasmáticas produtoras de imunoglobulinas, que são denominadas de gamopatias monoclonais, imunoglobulinopatias, paraproteinemias, discrasias de plasmócitos e disproteinemias.

## GAMOPATIAS MONOCLONAIS

Entre as diversas doenças mieloproliferativas, as que têm origem nos distúrbios dos plasmócitos e cuja linhagem são os linfócitos B estão incluídos o mieloma múltiplo, a macroglobulinemia de Waldenström, a amiloidose primária e as doenças de cadeias pesadas e a crioglobulinemia. Todo esse conjunto de doenças apresenta grande potencial para desenvolvimento de doença no rim, sendo a mais comum o mieloma múltiplo, cujo comprometimento renal pode ser expresso em todas as estruturas renais.

## MIELOMA MÚLTIPLO

O quadro de mieloma múltiplo foi descrito pela primeira vez em 1840 e constitui uma doença maligna incurável, tendo uma média de sobrevivência de cerca de três anos<sup>4</sup>, variando de seis meses a mais de 10 anos. É caracterizado como uma proliferação neoplásica de um único clone de célula plasmática produtora de imunoglobulina monoclonal. As anormalidades genéticas e somáticas presentes nesta doença têm importância no seu prognóstico e tratamento<sup>5</sup>. A proliferação deste clone de células plasmáticas da medula óssea também pode invadir os ossos adjacentes e determinar extensa destruição óssea, fraturas, dor e anemia, além de promover alterações metabólicas como a hipercalcemia.

Embora de etiologia desconhecida, algumas situações como a exposição à radiação, benzeno<sup>6</sup> e outros solventes orgânicos<sup>7</sup>, herbicidas e inseticidas<sup>8</sup> parecem estar associadas ao seu aparecimento. Com relação ao aspecto genético<sup>9</sup>, o mieloma múltiplo tem sido observado entre parentes de primeiro grau e também entre gêmeos univitelinos.

Com relação a sua epidemiologia, temos que o mieloma múltiplo atinge valores de 1% de todas as doenças malignas diagnosticadas e 10% das doenças malig-

nas hematológicas nos Estados Unidos, com uma incidência anual de 4,3 por 100.000<sup>10</sup>. Ela é uma doença de acometimento mundial, atingindo todas as raças, embora apresente uma frequência maior entre os afrodescendentes (cerca de duas vezes mais comum que nos caucasianos), sem que haja uma clara explicação; e entre os gêneros, há ligeira predominância nos homens em relação às mulheres; com relação à idade, a doença atinge principalmente as pessoas com idade acima de 60 anos e apresenta uma taxa de menos de 1% dos pacientes com idade inferior a 60 anos.

O quadro clínico do mieloma é dominado pela doença óssea, sendo a principal manifestação clínica a dor óssea e também estando presentes fraturas ósseas patológicas e osteoporose difusa. A localização mais comum da dor é na região dorsal e costelas, sendo exacerbada pelo movimento. Essa dor é causada pela proliferação de células tumorais e ativação dos osteoclastos que levam à destruição óssea. Essas lesões podem apresentar crescimento e tornarem-se palpáveis, principalmente nas regiões do crânio, clavícula e esterno. No caso de comprometimento de vértebras, a doença pode determinar compressão medular e repercussões neurológicas que dependerão do nível desse acometimento. Secundariamente a essa destruição óssea, o paciente pode apresentar quadro de hipercalcemia com as suas repercussões sistêmicas. Nos casos em que ocorre distúrbios tubulares renais, podem ocorrer outras manifestações ósseas como a osteomalacia e as pseudofraturas, além de áreas de osteólise sem reação osteoblástica, que é característica do mieloma. Outras manifestações comumente apresentadas pelos pacientes são a ocorrência de infecções, desnutrição e caquexia. O desenvolvimento de anemia com padrão normocrômico normocítico é a principal manifestação hematológica, embora também sejam observadas outras manifestações hematológicas como leucopenia, trombocitopenia, hemólise e aumento da velocidade de hemossedimentação. Ainda no plano das manifestações temos a doença renal do mieloma, que tem sua expressão clínica de acordo com a estrutura renal comprometida predominantemente.

O diagnóstico do mieloma múltiplo depende da história clínica, do exame radiológico e de exames laboratoriais. A infiltração medular ou a doença renal são geralmente responsáveis pela anemia presente em 73% dos casos no momento do diagnóstico<sup>11</sup>. As lesões ósseas já estão presentes em quase 80% dos casos recém-diagnosticados<sup>12</sup>. A confirmação do diagnóstico é baseada na identificação e quantificação por eletroforese sérica e urinária de moléculas produzidas pela célula neoplásica. A análise quantitativa de imunoglobulina (M) é um dos melhores índices de acompanhamento da doença e da sua resposta terapêutica. No caso da urina, a presença de cadeias leves, conhecidas como proteína de Bence Jones, é diagnóstica, embora esse tipo de proteína possa ser observado em outras doenças como nos casos de macroglobulinemia de Waldenström, amiloidose AL, entre outras.

O tratamento clássico do mieloma inclui a associação de melfalano e prednisona, porém, a resposta à terapêutica tem sido desapontadora. A estratégia de terapêutica deve incluir regimes indutores que estão associados com melhor resposta, complementados por medicação de manutenção<sup>13</sup>. Novos esquemas terapêuticos têm sido propostos e incluem o uso de talidomida, bortezomib, lenalidomida, dexametasona e ciclofosfamida em diversas associações<sup>14</sup>, porém tais esquemas não têm uma avaliação crítica de sua resposta terapêutica, embora se mostrem promissores de acordo com as respostas iniciais. Os pacientes com mieloma associado com insuficiência renal<sup>15</sup> devem ser alvo de um controle especial, já que a maioria dos medicamentos a serem empregados necessitam de ajuste nas suas doses, visto que sua eliminação é por via renal, além do seu potencial nefrotóxico.

O mieloma, além das suas manifestações próprias determinadas pela sua origem primária que é osteomedular, também é capaz de comprometer diversos órgãos e sistemas, como o sistema nervoso, o aparelho cardiovascular, os pulmões, o aparelho digestório, fígado, além das lesões do rim, podendo promover, assim, um quadro clínico variado e heterogêneo.

Para aprimorar a abordagem de diversas doenças têm sido criados sistemas para o seu estadiamento; no caso

do mieloma, Greip *et al*<sup>16</sup>, em 2005, publicaram um sistema simples para a classificação e estadiamento da doença, reunindo dados de mais de 10 mil pacientes em 17 instituições americanas, europeias e asiáticas. O Sistema Internacional de Estadiamento do Mieloma Múltiplo então criado e já validado internacionalmente é baseado na combinação de beta-2 microglobulina e albumina plasmática, classificando o mieloma em três estágios (Quadro 31.1). Com relação aos pacientes com doença renal crônica em que há elevação dos níveis de  $\beta_2$ -microglobulina, em estudo com 1.516 pacientes Dimoupolous<sup>17</sup> conseguiu validar em trabalho recente o critério de estadiamento dos pacientes com mieloma.

## MIELOMA MÚLTIPLO E O RIM

O acometimento renal do mieloma acontece em 20 a 40% dos pacientes<sup>18</sup>, incluindo lesões renais agudas<sup>19</sup> e crônicas, podendo inclusive ser o comprometimento renal a forma de apresentação da doença<sup>20</sup>. Todas as estruturas renais podem ser acometidas: glomérulos, túbulos, interstício e vasos (Quadro 31.2), o que contribui para o desenvolvimento de situações clínicas diversas como hipercalcemia, hiperviscosidade sanguínea, pielonefrite, infiltrado neoplásico e obstrução urinária. Neste

Quadro 31.1 – Sistema internacional de estadiamento do mieloma.

Estágio	Critério	Sobrevida média (meses)
I	$\beta_2$ -microglobulina < 3,5mg/L Albumina $\geq$ 3,5g/dL	62
II	Sem critério para os estágios I e II	44
III	$\beta_2$ -microglobulina $\geq$ 5,5mg/L	29
Há duas categorias para o estágio II $\beta_2$ -microglobulina < 3,5mg/L e albumina < 3,5 g/dL $\beta_2$ -microglobulina 3,5 a < 5,5mg/L (independente do nível de albumina)		

Quadro 31.2 – Alterações renais do mieloma múltiplo.

Sítio	Alteração
Glomérulo	Amiloidose AL Doença de depósito granular de cadeia leve Glomerulonefrite fibrilar
Tubulointersticial	Síndrome de Fanconi Necrose tubular aguda Nefropatia por cilindros (rim do mieloma) Nefrite tubulointersticial
Doença vascular	
Proteinúria de Bence Jones assintomática	
Nefropatia por hipercalcemia	
Síndrome de hiperviscosidade	
Pielonefrite	
Infiltração de células neoplásicas	
Nefropatia obstrutiva	

capítulo serão abordadas as alterações glomerulares, tubulares, intersticiais e vasculares do mieloma múltiplo, tanto nas suas formas agudas como nas crônicas.

A fisiopatologia das alterações renais tem origem na livre filtração glomerular das cadeias leves e posterior saturação da capacidade do túbulo proximal para sua reabsorção, com consequente aparecimento de depósito das cadeias leves nos túbulos e seu aparecimento na urina. Esse efeito inibidor da endocitose pelas células tubulares renais para as cadeias leves promovem a liberação de, principalmente, citocinas inflamatórias (interleucinas-6 e 8), que poderá levar ao desenvolvimento de lesões e posterior fibrose intersticial. Nos glomérulos, as cadeias monoclonais podem apresentar depósitos, determinando o aparecimento de lesões amiloides, ou granulares de cadeias leves. As cadeias leves também parecem ter uma ação citotóxica às células dos túbulos proximais, determinando apoptose. O tipo de lesão renal vai depender das propriedades físico-químicas da proteína que está sendo excretada.

### ALTERAÇÕES GLOMERULARES

Podemos encontrar dois tipos de depósitos glomerulares, de acordo com a polimerização das cadeias leves: o depósito amiloide e o depósito granular de material elétron-denso das cadeias leves. Os depósitos amiloides localizam-se primariamente no mesângio e região subepitelial. Há predominância de cadeias  $\lambda$  nos depósitos amiloides, sendo esses depósitos positivos à coloração pelo vermelho-Congo, que produz uma característica birrefringência esverdeada quando o material corado é exposto à luz polarizada, o que não ocorre com os depósitos granulares. Os depósitos granulares das cadeias leves, por sua vez, têm preferência de localização no mesângio e na região subendotelial e tendência de composição de cadeias  $\kappa$ , além de conterem cadeias leves intactas e fragmentadas. As lesões avançadas de ambas as expressões da doença glomerular do mieloma produzem uma típica glomerulopatia não proliferativa e não inflamatória.

### ALTERAÇÕES TUBULARES

Como descrito acima, uma vez filtradas, as cadeias leves, ao atingirem os túbulos contornados proximais, são por eles absorvidas, até alcançarem um nível de saturação e citototoxicidade nas células tubulares, quando passam a ser eliminadas, e negando às porções distais dos túbulos. Na porção espessa ascendente da alça de Henle, vão interagir com a proteína de Tamm-Horsfall, promovendo a formação de cilindros tubulares (Fig. 31.1)<sup>21</sup>. Na formação desses cilindros importam não só uma especificidade das cadeias leves pela proteína tubular, mas também fatores locais como acidificação urinária, concentração de sódio e cálcio e diminuição do débito urinário. Também podem favorecer essa formação de cilindros drogas como a furosemida. Essa formação dos cilindros tubulares e a atrofia tubular têm aspecto histológico próprio que é identificada como rim do mieloma.



Figura 31.1 – Cilindros intratubulares do mieloma múltiplo.

Podemos ter como consequência desta formação de cilindros na luz tubular renal dois desdobramentos principais que são primeiro a obstrução da própria luz e o segundo o desenvolvimento de lesões perdedoras de elementos químicos, como o observado na síndrome de Fanconi.

### ALTERAÇÕES INTERSTICIAIS

O acometimento intersticial é expresso por uma intensa resposta inflamatória, semelhante àquelas lesões provocadas por drogas ou infecções. Nessas áreas de resposta inflamatória intersticial são observados depósitos de cadeias leves na membrana basal, além de atrofia tubular. O mecanismo inflamatório seria promovido pela ruptura da membrana basal e vazamento dos cilindros para o interstício, que levariam à infiltração de leucócitos polimorfonucleares e monócitos do tipo macrófagos e desenvolvimento de células gigantes. A cronificação desta lesão inflamatória com formação de áreas de fibrose intersticial e desarranjo da arquitetura do rim é dividido ao comprometimento dos vasos e glomérulos.

### ALTERAÇÕES VASCULARES

Os vasos renais também podem apresentar depósito de cadeias leves como expressão do mieloma renal, embora seja raro que a doença promova depósitos exclusivamente vasculares. Os depósitos das cadeias leves fazem-se nas paredes vasculares das arteríolas e artérias pequenas e médias, configurando um quadro de vasculopatias proliferativas e não proliferativas. Esse comprometimento vascular pode contribuir para a perda progressiva da função renal em alguns pacientes.

### HIPERCALCEMIA E NEFROPATIA HIPERCALCÊMICA

Cerca de 25% dos pacientes com mieloma apresentam discreta hipercalcemia (11 a 13mg/dL); ela é secundária à reabsorção óssea que é medida por citocinas (fatores ativadores de osteoclasto). Em alguns pacientes com acentuada elevação de imunoglobulinas a elevação do cálcio plasmático deve-se a sua ligação anormal às globulinas, com a fração ionizada do cálcio mantida em



valores normais. As manifestações clínicas de hipercalcemia como náuseas, vômitos, poliúria e desidratação ocorrem mesmo com os níveis de discreta hipercalcemia (11 a 13mg/dL). Esse quadro de desidratação pode acentuar a retenção nitrogenada ou mesmo deflagrar insuficiência renal.

### LESÃO RENAL AGUDA POR CONTRASTE RADIOLÓGICO

Embora não seja parte integrante do quadro clínico do mieloma, a doença renal aguda pelo emprego de contraste radiológico merece citação<sup>22</sup>. A administração destes contrastes parece diminuir transitoriamente o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular. Também foi observado que pode ocorrer a precipitação da proteína de Tamm-Horsfall. Outro fator desencadeador da lesão renal seria a associação da desidratação dos pacientes. Essas observações tornam delicadas as investigações através da urografia e do cateterismo cardíaco, que devem ser precedidos de medidas preventivas e de adequada avaliação do risco-benefício dessas explorações nos pacientes com mieloma.

### DOENÇA RENAL CRÔNICA

O mieloma múltiplo é considerado a neoplasia que mais comumente desenvolve doença renal crônica e também aquela em que a terapia substitutiva da função renal é mais indicada<sup>12</sup>. A identificação precoce do sofrimento renal, para a qual a fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)<sup>23</sup> é eficiente no diagnóstico das alterações da função renal, permite rápida intervenção terapêutica, atuando na prevenção e reversão do processo de acometimento renal.

A presença de doença renal crônica leve (creatinina acima de 1,3mg/dL) nos pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo atinge 50% dos casos e na forma grave (creatinina entre 2 e 2,5mg/dL), tem uma incidência variável, entre 15 e 20%<sup>24</sup>. A maioria dos pacientes pode recobrar a função renal através da correção de fatores precipitantes<sup>18</sup> da descompensação renal como a desidratação, hipercalcemia e a suspensão de drogas nefrotóxicas. Cerca de 1% dos pacientes, no entanto, não atingem a recuperação da função renal, permanecendo com doença renal crônica<sup>25</sup>, necessitando do emprego de terapia renal substitutiva.

Com relação ao tratamento dos pacientes com mieloma múltiplo que evoluem com doença renal crônica, as estatísticas podem não representar a realidade, na medida em que estes são poupados do tratamento dialítico<sup>26</sup>. Apesar disso, em trabalho recente de Tsakiris *et al*<sup>27</sup> avaliando a incidência do mieloma múltiplo em tratamento substitutivo da função renal no registro ERA-EDTA (*European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association*), observou-se aumento do número de pacientes dialisados, o que foi atribuído ao maior número de pacientes tratados tanto por quimioterapia como por transplante de medula<sup>28</sup>. As modalidades de tratamento incluíram a hemodiálise, a diálise

peritoneal e o transplante renal (1,4%). Ainda segundo o registro europeu, houve aumento de cerca de três vezes no número de pacientes em terapia renal substitutiva, quando comparados os períodos de 1986-1990 e 2001-2005.

### PROGNÓSTICO

O prognóstico do mieloma vem apresentando melhora na medida em que existe um melhor controle da lesão renal aguda e da doença renal crônica. Dados atuais da literatura<sup>29</sup> têm mostrado que os pacientes em tratamento dialítico alcançam uma sobrevida média de 20 meses, que é ainda inferior a de pacientes com as outras doenças de base. A sobrevida prolongada é pouco frequente, sendo esta melhor sobrevida decorrente da resposta ao tratamento da quimioterapia para o mieloma. Também não foi notada superioridade entre os métodos dialíticos no tratamento da doença renal crônica dos pacientes com mieloma<sup>30</sup>. Comparando-se, no entanto, pacientes que evoluíram com uremia<sup>31</sup> e aqueles sem esta complicação, a sobrevida média não foi diferente entre as duas situações. A indicação para o transplante renal nesses pacientes é matéria de controvérsia, embora no trabalho de Tsakiris *et al*<sup>27</sup> 1,4% dos pacientes com mieloma foram submetidos a esse modelo de tratamento e alcançaram uma sobrevida média de 9,6 anos. As infecções são a principal causa de morte destes pacientes e estão relacionadas ao regime de imunossupressão em que eles se encontram, potencializado pelo emprego das medicações específicas.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mieloma múltiplo é uma doença maligna incurável, tendo uma média de sobrevida de cerca de três anos. O comprometimento da doença no rim ocorre entre 20 e 40% dos pacientes e pode apresentar-se sob a forma de lesão renal aguda e doença renal crônica. Do ponto de vista histológico, há possibilidade de haver sofrimento em todas as estruturas renais (glomérulos, túbulos, interstício e vasos), e conseqüentemente determinar uma variada gama de manifestação renal. Neste capítulo foram abordadas as alterações glomerulares, tubulares, intersticiais e vasculares do mieloma múltiplo, tanto nas formas agudas como crônicas. O tratamento clássico do mieloma inclui a associação de melfalano e prednisona, porém a resposta terapêutica não tem sido responsável por uma sobrevida prolongada. No entanto, os novos esquemas terapêuticos propostos que incluem o uso de talidomida, bortezomib, lenalidomida, dexametasona e ciclofosfamida em diversas associações podem melhorar esse panorama. Associado ao tratamento primário, a adoção precoce de intervenção nefrológica nos pacientes com comprometimento renal também pode contribuir para o aumento de sobrevida desses pacientes<sup>27</sup>. Naqueles pacientes que desenvolverem doença renal crônica, o incentivo ao emprego das terapias renais substitutivas poderão aumentar ainda mais a sobrevida destes pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo DL. Abordagem ao paciente com câncer. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS *et al* (eds). *Harison Medicina Interna*, 16<sup>a</sup> ed: Mc-Graw-Hill Interamericana do Brasil Ltda: Rio de Janeiro, 2006, pp 455-461.
2. Saúde no Brasil 2009. Uma análise das situações e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde. Ministério da Saúde; 6<sup>a</sup> ed.
3. Scher HI, Motzer RJ. Carcinomas de bexiga e de células renais. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS *et al* (eds). *Harison Medicina Interna*, 16<sup>a</sup> ed. Mc-Graw-Hill Interamericana do Brasil Ltda: Rio de Janeiro, 2006, pp 565-569.
4. Sporn JR, McIntyre OR. Chemotherapy of previously untreated multiple myeloma patients: an analysis of recent treatment results. *Semin Oncol* 1986; 13: 318-325.
5. San Miguel JF, García-Sanz R. Prognosis features of multiple myeloma. *Best Pract Res Hematol* 2005; 18: 569-583.
6. Galbraith D, Gross SA, Paustenbach D. Benzene and human health: a historical review and appraisal of associations with various diseases. *Crit Rev Toxicol* 2010; 40(Suppl 2): 1-46.
7. Gold LS, Stewart PA, Milliken K *et al*. The relationship between multiple myeloma and occupational exposure to six chlorinated solvent. *Occup Environ Med* 2011; 68: 391-399.
8. Landgren O, Keyle RA, Hoppin JA *et al*. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009; 113: 6386-6391.
9. Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B *et al*. Familial myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 152-157.
10. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV *et al*. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: trend over 6 decades. *Cancer* 2004; 101: 2667-2674.
11. Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. *Eur J Haematol* 2006; 77: 378-386.
12. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE *et al*. Review of 1027 patients newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-33.
13. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364: 1046-1060.
14. Palumbo A, Gay F. How to treat elderly patients with multiple myeloma: combination of therapy or sequencing. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 566-577.
15. Chavaz A, Mignon F, Kanfer A, Richet G. Treatment of kidney failure in multiple myeloma by chronic hemodialysis. A propos of 4 cases. *Nouv Presse Med* 1976; 5: 565-569.
16. Greip PR, San Miguel J, Durie BGM *et al*. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-3420.
17. Dimopoulos MA, Kastritis E, Michalis E *et al*. The International Scoring System (ISS) for multiple myeloma remains a robust prognostic tool independently of patients' renal function. *Ann Oncol* 2011 (Epub ahead of print).
18. Eleuterakis-Papaiaikovou V, Bamias A, Gika D *et al*. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 337-341.
19. Prakash J, Niwass SS, Parekh A *et al*. Multiple myeloma presenting as acute kidney injury. *J Assoc Physicians India* 2009; 57:23-26.
20. Prakash J, Mandal AK, Vohra R *et al*. Renal disease is a prodrome of multiple myeloma: an analysis of 50 patients from eastern India. *Ren Fail* 2009; 31: 267-271.
21. Appel GB. Renal aspects of dysproteinemia. In Rose B (ed). *Nephrology*, Boston Massachusetts, 2011, pp 365-403.
22. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992; 183: 519-521.
23. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan. Kham A *et al*. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4976-4984.
24. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2533-2545.
25. Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, Ho AD. Multiple myeloma and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 301-304.
26. Weide R, Loppler H, Antras L *et al*. Renal toxicity in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid vs. ibandronate: a retrospective medical records review. *J Can Res Ther* 2010; 6: 31-35.
27. Tsakiris D, Stel VS, Finne P *et al*. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1200-1206.
28. Penfield JG. Multiple myeloma in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19: 329-334.
29. Boesler B, Czock D, Keller F *et al*. Clinical course of hemodialysis patients with malignancies and dose-adjusted chemotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1187-1191.
30. Korzets A, Tam F, Russel G *et al*. The role of continuous ambulatory peritoneal dialysis in end stage renal failure due to multiple myeloma. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 216-223.
31. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB *et al*. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1154-1163.

## CÂIMBRAS E HIPOCALEMIA

Jenner Cruz

Silvana Kesrouani

Fátima Costa Matias Pelarigo



## INTRODUÇÃO

Há muitos anos tomei conhecimento da ideia, mais ou menos generalizada, de que a hipocalcemia produz câimbras. Estava na enfermaria da Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, uma tarde, quando uma enfermeira veio me procurar porque um paciente estava se queixando de câimbras há algum tempo, e ela queria que eu autorizasse a aplicação de potássio. Apesar de ainda não ter formado uma ideia a respeito, fui primeiro ver o paciente e examiná-lo. Descobri que ele era hipertenso e estava tomando um diurético recentemente. Como as câimbras já tinham passado, após exame da pressão arterial, pulso e batimentos cardíacos, resolvi dosar o potássio no sangue venoso. Na clínica tínhamos um laboratório nosso e em pouco tempo fiquei sabendo que o potássio estava normal, um pouco acima de 4mEq/L. Não autorizei a aplicação do íon solicitado.

Esse foi o meu primeiro contato com a dúvida: hipocalcemia produz câimbras? Neste caso, aparentemente não.

## POTÁSSIO

O potássio é um íon essencial para muitas funções do corpo humano: reações enzimáticas que regulam a síntese de proteínas, síntese de glicogênio, crescimento e divisão de células, estabelecimento do potencial de repouso da membrana de células excitáveis, como as células cardíacas, manter a diferença de potencial elétrico entre membranas celulares, e outras. As alterações séricas de potássio podem provocar arritmias cardíacas sérias e morte súbita, paralisias da musculatura esquelética, quer em hiper quer em hipocalcemia. Na gravidez normal há

grande necessidade de potássio para o bom desenvolvimento do feto, o que pode afetar a concentração de potássio da mãe. O potássio também é importante como mediador local do tônus muscular. Durante o exercício, a concentração desse íon no espaço extracelular pode crescer até níveis muito altos, como 10mmol/L, provocando vasodilatação para permitir o aumento do suprimento sanguíneo ao músculo. Com treino adequado, os atletas desenvolvem um aumento adaptativo da bomba  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ , permitindo melhor aproveitamento do potássio pelas células musculares. Os corredores de maratona necessitam de treinamento intenso, intervalo entre as provas, recebimento de líquidos durante o percurso, porque, em caso contrário, a grande estafa poderia ocasionar rabdomiólise, principalmente em condições hipocalcêmicas<sup>1</sup>.

O potássio é um componente encontrado normalmente nas plantas e nos animais, de modo que é muito difícil ingerir uma dieta pobre em potássio. As células de origem animal são muito mais ricas em potássio que aquelas de origem vegetal, cerca de 140 para 80mmol/L. A distribuição de potássio no corpo humano varia muito, desde cerca de 140mEq/L no interior das células até cerca de 4mEq/L no soro ou plasma. As células expressam sódio-potássio adenosina trifosfatase ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ) em sua membrana e através desse enzima utilizam energia metabólica, na forma de ATP, para estabelecer os gradientes de  $\text{Na}^+$  e de  $\text{K}^+$  dentro e fora das células<sup>1</sup>.

No soro, o potássio varia normalmente de 3,5 a 5,1mEq/L ou mmol/L; no plasma heparinizado o limite da variação é menor, de 3,5 a 4,5mEq/L ou mmol/L, e na urina de 24 horas, de 25 a 125mEq/L ou mmol/L<sup>2</sup>.

A concentração sérica de potássio também varia no decorrer do dia, devido ao ciclo circadiano, sendo mais baixa de madrugada, cerca de 1 hora antes do despertar.



Muitos fatores influenciam os ritmos circadiano e infradiano, sendo o mais importante aquele influenciado pelo sono. O ritmo circadiano tem uma periodicidade de até 24 horas, enquanto o ritmo infradiano depende da força gravitacional da lua, como o ciclo menstrual. Esses ritmos, de natureza endócrina, parecem refletir a influência primitiva que ajudou os animais a se adaptarem ao meio ambiente<sup>3</sup>.

Plantas, animais e mesmo organismos unicelulares demonstram variações diárias de seu ritmo metabólico em várias funções, como atividade, locomoção, alimentação e muitas outras, influenciadas pelo ciclo geofísico luz/escuridão. A grande importância do ciclo luz/escuridão no relógio biológico é demonstrada pelo fato de que apenas um terço de pessoas totalmente cegas estão relacionadas ao meio ambiente, um terço tem um ciclo de 24 horas independente do meio ambiente e o terço restante obedece a um movimento padrão-livre que excede as 24 horas. Normalmente, ficamos bem despertos durante as horas com luz brilhante. Por razões pouco claras, os relógios biológicos de pessoas com disritmias circadianas estão inexoravelmente dissociados do meio ambiente. Os distúrbios desse ciclo são decorrentes, *grosso modo*, de dois fatores: alterações do relógio biológico *per se* e mudanças do meio ambiente como alterações no fuso horário, emprego noturno e outros<sup>4</sup>.

Há cerca de 40 anos, o Dr. Luiz Martins de Alcântara internou um paciente na 1ª Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Ele era portador de paralisia periódica primária hipocalêmica, uma doença autossômica dominante decorrente de uma disfunção dos canais iônicos (*channelopathies*), caracterizada por paralisia flácida, episódica, por excitabilidade anormal do sarcolema<sup>5</sup>.

A enfermidade desse paciente era a mais comum das que afetam os canais de Na<sup>+</sup>. Seu defeito genético é decorrente de uma mutação do gene CACNAIS (60%) ou do gene SCN4A (20%) do cromossomo 17q<sup>5</sup>. Se o paciente acordasse de madrugada, ao redor das 5 horas da manhã, não conseguia mover-se. Seu potássio sérico estava muito baixo, provocando a paralisia, conforme foi confirmado em nossa enfermaria. Porém lentamente esse íon ia aumentando, devido ao ciclo circadiano, de forma que entre 7 e 8 horas a paralisia desaparecia espontaneamente e o paciente podia levantar do leito.

## DIURÉTICOS

Acetazolamida foi o primeiro diurético que estudamos, a qual costumava produzir redução do K<sup>+</sup> sérico<sup>7</sup>, mas não câimbras.

A partir da década de 1960 aprendi a usar tiazídicos<sup>8,9</sup>, medicamentos que utilizo até hoje, pois acredito que eles são essenciais para manter uma redução estável e duradoura da pressão arterial. Antes, o único tratamento realmente eficaz para diminuir a pressão arterial era dieta sem sal. Poucos pacientes conseguiam obedecer à

recomendação de comer sem sal. Alguns reduziam um pouco o sal da dieta e pouquíssimos eram capazes de abolir-lo totalmente<sup>10</sup>. Os diuréticos tiazídicos conseguem, na grande maioria dos hipertensos, substituir a dieta sem sal eficientemente, possibilitando tratar corretamente as elevações da pressão arterial sem necessidade de redução do sal da dieta e sem diminuir a qualidade de vida. Sem o emprego de um diurético não se pode considerar uma hipertensão arterial resistente<sup>11</sup>.

Esses diuréticos também podem acarretar hipocalcemia. No início do tratamento, o débito cardíaco e a volemia diminuem. Algumas vezes aparecem câimbras, com ou sem hipocalcemia. No tratamento crônico, o débito cardíaco volta ao normal e há uma pequena e persistente redução no líquido extracelular e da volemia. Com o tempo, as câimbras desaparecem quase em todos os casos, mas a pressão arterial continua reduzida, certamente por diminuição da resistência vascular periférica<sup>12</sup>.

Desde o início, vários clínicos relacionaram erroneamente as câimbras à hipocalcemia<sup>13</sup>, confusão que persiste até hoje. Por esse motivo muitos médicos cometem o engano perigoso e grave de usar espironolactona<sup>14</sup> ou outros agentes retentores de potássio (triantereno e amilorida) com tiazídicos, sem determinação prévia do potássio sérico, e, o que é pior, mandam o paciente voltar para consulta após vários meses, ou até um ano, mantendo os medicamentos receitados.

Tivemos experiência com o triantereno<sup>15</sup> e com a amilorida<sup>16</sup>. As duas drogas são comercializadas no Brasil. O maior efeito tóxico do triantereno é a hipercalemia e um importante efeito colateral é o aparecimento de câimbras nos membros inferiores<sup>17</sup>, apesar do aumento do potássio no soro. O uso do triantereno diminuiu bastante em virtude de esse medicamento poder causar calcinose renal<sup>18</sup>. **Com esse exemplo vemos que as câimbras, devido ao uso de diuréticos, podem ocorrer com hipo e com hipercalemia.**

A furosemida<sup>15</sup> é o diurético de alça<sup>19</sup> mais utilizado em nosso meio. Sua ação diurética é mais rápida e mais intensa, em relação aos tiazídicos<sup>17</sup>. Produz calciúria, enquanto os tiazídicos produzem retenção de cálcio e, em nossa experiência, a furosemida produz menos câimbras. Como hipotensor, a furosemida deve ser administrada em pacientes edemaciados e/ou com função renal reduzida, pois ela tem ação até os estágios 4 e 5 da doença renal crônica, o que não ocorre com os tiazídicos. O uso da furosemida em hipertensos sem edema e com função renal normal ou pouco diminuída é contraindicado porque obriga o paciente ir várias vezes ao banheiro, de dia e de noite, o que em geral não ocorre com os tiazídicos após algumas semanas de uso. Em nossa experiência sua ação hipotensora é inferior à dos tiazídicos.

Estudamos também a xipamida<sup>20</sup> por 16 semanas. Esse diurético tem ação no túbulo distal, semelhante aos tiazídicos. Não observamos nenhuma queixa de câimbra durante essa observação, o K<sup>+</sup> médio caiu de 4,1 ± 0,5 para 3,8 ± 0,5. Nesse estudo provamos que o uso da xipamida, mesmo a curto prazo, pode provocar dislipidemia.

Nas hipopotassemias as membranas celulares ficam hiperpolarizadas, ou seja, a magnitude do potencial de membrana aumenta. Por esse motivo, fica mais difícil o estímulo para a contração muscular, decorrente da despolarização da membrana. Essas alterações constituem a base para a compreensão das principais modificações clínicas que ocorrem nas hipocalemias: as arritmias cardíacas e o enfraquecimento muscular<sup>21</sup>.

A depleção de potássio é uma das anormalidades eletrolíticas mais comuns na prática clínica. Mais de 20% dos pacientes hospitalizados têm hipocalemia ou potássio sérico inferior a 3,5mmol/L. Diminuições das concentrações séricas ou plasmáticas de potássio ocorrem em mais de 40% dos pacientes que tomam diuréticos em tratamento ambulatorial<sup>6</sup>. Em nossa experiência, na maior parte desses pacientes essa redução é passageira e em pouco tempo os níveis voltam à normalidade, sem necessidade de tratamento.

Os rins são os principais reguladores da homeostase do potássio, porque 80% do potássio circulante passa por esses órgãos<sup>6</sup>. A insuficiência renal pode ocasionar anormalidades em seus níveis séricos, porém mesmo em estágios avançados da doença renal crônica, enquanto houver diurese suficiente, a potassemia pode manter-se dentro de limites normais.

A homeostase do potássio transcelular depende do equilíbrio acidobásico. A acidose estimula o efluxo celular do potássio das células, induzindo hipercalemia, enquanto a alcalose estimula o influxo, provocando hipocalemia. Nos dois casos o potássio total do corpo mantém-se estável<sup>6</sup>.

A insulina e as catecolaminas estimulam as células a importarem potássio e exportarem sódio; as drogas simpaticomiméticas estimulam receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, podendo reduzir temporariamente os níveis de potássio do soro<sup>6</sup>.

Outras causas potenciais de hipocalemia são: terapia diurética, dietas hipersódicas, hipomagnesemia, dietas hipocalêmicas prolongadas, diarreia, vômitos, hiperaldosteronismo primário ou secundário, síndrome ou doença de Cushing, grandes doses de corticosteroides, síndrome de Bartter, síndrome de Liddle, catecolaminas, insuficiência cardíaca congestiva, insulina, síndrome nefrótica, cirrose hepática, alcoolismo, uso de antibióticos e outras<sup>6</sup>.

Como o potássio é o principal cátion intracelular, os tecidos mais afetados pelas hipocalemias são os músculos e as células tubulares renais. Manifestações de hipocalemia incluem fraqueza muscular generalizada, íleo paralítico e arritmias cardíacas (taquicardia atrial, com ou sem bloqueio, dissociação atrioventricular, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular). As alterações eletrocardiográficas incluem onda T achatada ou invertida, depressão do segmento ST e ondas U proeminentes<sup>6</sup>. Em casos de reduções intensas e não medicadas de potássio encontramos miopatia, rabdomiólise, mioglobinúria e lesão renal aguda<sup>6</sup>.

Câimbras são contrações espasmódicas dos músculos esqueléticos, involuntárias, súbitas e dolorosas<sup>22</sup>. Elas são associadas a anormalidades metabólicas, endócrinas, neurológicas e eletrolíticas<sup>23</sup> e não devem ser confundidas com contratura, tetania ou distonia.

### CONTRATURAS

Descritas em 1951 por Mcardle, em homem de 30 anos de idade, com uma longa história de câimbras dolorosas e rigidez muscular induzidas e intensificadas pelo exercício<sup>24</sup>. Elas podiam ser desencadeadas por um simples teste: promover isquemia de um braço, com um aparelho para medir a pressão arterial, igual ao teste descoberto acidentalmente, por Trousseau, ao redor de 1850<sup>25</sup>.

McArdle concluiu que as contraturas eram ocasionadas por um defeito no metabolismo glicolítico, decorrente de ausência de fosforilase nos músculos esqueléticos<sup>24</sup>, o que foi confirmado por outros autores<sup>26,27</sup>.

As contraturas musculares são raras, duram mais tempo e podem ser confundidas com câimbras. Um exame eletromiográfico pode diferenciá-las. As contraturas são eletricamente silenciosas, enquanto as câimbras estão associadas com descargas rápidas da unidade motora<sup>28</sup>.

### TETANIAS

Apresentam sempre os mesmos sintomas, mesmo quando desencadeadas por diferentes causas. Começam com formigamentos ou parestesias dos músculos da boca, das mãos e das pernas, nessa ordem, seguidos de contrações dolorosas e fasciculações visíveis. Alguns experimentam ataques, espasmo carpopedal, abdução característica do polegar, flexões matacarpopalângicas, extensão interfalângica das mãos e postura equinóvara dos pés<sup>29</sup>.

A causa clássica e mais comum de tetania é a hipocalcemia, com os sinais de Trousseau (a isquemia, produzida artificialmente em um braço, com um torniquete ou com um aparelho de medir a pressão arterial, inflado acima da pressão sistólica, provoca espasmo da mão) e Chovstek (pancadinhas leves sobre o nervo facial, na altura da mandíbula, provocam espasmo facial do mesmo lado) positivos<sup>25,30</sup>. Alcalose respiratória também causa tetania. Sua associação com a paratireoidectomia foi reconhecida há mais de um século<sup>31</sup>.

### DISTONIAS

São contrações simultâneas de músculos agonistas e antagonistas, podendo ser ocasionadas pelo tipo e pela intensidade da ocupação<sup>32</sup>. Esses tipos de afecções musculares ocupacionais são descritas há mais de um século em escritores, pianistas, datilógrafos, sapateiros e outros. Elas geralmente ocorrem entre a terceira e a sexta década de vida e muitas vezes forçam a mudança de profissão pelo paciente<sup>32-34</sup>.

### CAUSAS DE CÂIMBRAS VERDADEIRAS

As principais condições associadas com as câimbras musculares estão resumidas no quadro 32.1. Esse quadro,



#### Quadro 32.1 – Câimbras verdadeiras.

Câimbras verdadeiras por hiperatividade motora
Câimbras ordinárias
Câimbras dos atletas
Doença do neurônio motor inferior
Câimbras da hemodiálise
Câimbras do calor
Alterações hidreletrolíticas
Hipoglicemias
Câimbras induzidas por drogas
Diuréticos
Nifedipina
Beta-agonistas: terbutalina, salbutamol
Álcool
Clofibrato
Penicilamina
Doenças da tireoide
Outras

abreviado e modificado neste trabalho foi muito criticada por Parisi *et al*<sup>22</sup>, que criaram outro, muito mais complexo, que julgamos desnecessário para nossos fins.

**Câimbras musculares ordinárias** – são as mais comuns. Ocorrem principalmente à noite, quando o paciente está deitado: são assimétricas, afetando na maior parte das vezes o músculo gastrocnêmio ou os pequenos músculos dos pés<sup>35</sup>. São comuns em pessoas idosas<sup>36</sup>, mesmo aparentemente saudáveis e sem estarem recebendo medicamentos. Elas podem ser familiares<sup>37</sup>, atingir os músculos mais desenvolvidos<sup>29</sup>, ocorrer em pacientes com cirrose<sup>23</sup> ou nos últimos meses da gravidez<sup>38</sup>, e não dependem de alterações hidreletrolíticas<sup>31</sup>.

**Câimbras dos atletas** – são as mais comuns em nosso dia a dia. Devem ser ocasionadas por desidratação e hipovolemia<sup>28</sup>. É comum ocorrerem em atletas de vários jogos e disputas esportivas. Quem gosta de assistir a jogos de futebol, observa que em quase toda disputa um ou mais jogadores têm câimbras. Lendo comentários, ficamos sabendo que durante um jogo alguns atletas chegam a perder até 4 quilos pelo suor. Outros, em melhor forma física, mais bem constituídos, mais bem treinados, podem perder muito menos. O treinamento adequado reduz a perda de líquidos e de eletrólitos pelo suor. Por esse motivo, nas partidas realizadas em alta temperatura ambiente, foram introduzidas as paradas técnicas, pequenos intervalos além do habitual descanso entre o primeiro e o segundo tempo, onde os jogadores recebem hidratação. O mesmo ocorre com vários esportes, como no tênis, no vôlei de praia, na natação e outros.

Na maratona, corrida de 42.195 metros desde 1908, não só o treino, como também a preparação física são demorados e complexos. Nessa prova são colocadas barraquinhas, geralmente de quilômetro em quilômetro, para fornecer líquidos aos participantes. Esses líquidos devem ser, pelo menos, de água mineral, não havendo um consenso mundial de seu conteúdo.

**Doenças do neurônio motor inferior** – podem acompanhar-se de câimbras como na esclerose lateral amiotrófica<sup>39</sup>, nas polineuropatias envolvendo os neurônios motores<sup>40</sup>, na fase de recuperação de uma poliomielite<sup>41</sup>, em lesões de nervos periféricos<sup>29,42</sup> e em compressões de raízes nervosas<sup>43,44</sup>.

**Câimbras da hemodiálise** – costumam ser muito dolorosas e localizadas nos membros inferiores. Ocorrem habitualmente no fim da sessão das diálises e podem preceder a hipotensão<sup>45</sup>. Estão associadas com alta velocidade de ultrafiltração e maior perda de peso durante as diálises<sup>46</sup>. O tratamento indicado é injeção por via intravenosa de glicose hipertônica<sup>46</sup> ou solução salina hipertônica<sup>45</sup>. Elas também podem ser por isquemia, hipóxia<sup>47</sup> e deficiência de carnitina<sup>48</sup>. Nestes casos, o tratamento com o aminoácido carnitina pode reduzir a incidência e a gravidade das câimbras<sup>48</sup>, embora inconstantemente<sup>28</sup>.

**Câimbras do calor** – foram descritas pela primeira vez em 1878, em trabalhadores de uma mina de ouro, em Nevada, Estados Unidos, trabalhando sob temperaturas muito altas, frequentemente superiores a 48,6°C<sup>49</sup>. O mesmo foi descrito com trabalhadores em fornalhas, cortadores de cana, bombeiros e outros<sup>50</sup>. Normalmente, esses servidores repõem suas perdas hídricas apenas com água, o que pode agravar seu equilíbrio hidreletrolítico<sup>51</sup>. Em todos esses exemplos, os trabalhadores suam muito, perdem líquidos e eletrólitos e desenvolvem desidratação.

**Distúrbios hidreletrolíticos** – as manifestações neurológicas da hiponatremia incluem depressão mental, ataques<sup>52</sup> e câimbras<sup>53</sup>. Porém as câimbras por hiponatremia ocorrem apenas quando há depleção de sódio, como nas câimbras pelo calor, pela hemodiálise<sup>54,55</sup> e pelo uso de diuréticos<sup>56</sup>.

Nos casos de expansão do sódio total do corpo como ocorre na síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético<sup>57</sup>, na intoxicação aquosa<sup>58</sup>, na insuficiência cardíaca congestiva<sup>52</sup> e na uremia<sup>52</sup>, as câimbras não ocorrem apesar da existência de hiponatremia. As câimbras também são pouco comuns em algumas enfermidades, como a doença de Addison, na qual há depleção crônica de sal<sup>55</sup>.

**Hipoglicemia** – pode causar câimbras nos membros inferiores<sup>59</sup>.

**Câimbras induzidas por drogas** – as câimbras foram descritas com o uso de várias drogas, entre as quais nifedipina<sup>60</sup>, terbutalina<sup>61</sup>, salbutamol<sup>62</sup>, clofibrato<sup>63</sup>, penicilamina<sup>64</sup>, e também com o abuso do álcool, sendo que neste último caso talvez fosse decorrente de diminuição da fosforilase de músculos esqueléticos, diminuição da produção de lactato e miogloblinúria<sup>65</sup>.

**Doenças da tireoide** – o hipertireoidismo pode acompanhar-se de miopatias, às vezes associadas a câimbras espontâneas ou após exercício<sup>66</sup>, que podem reverter com o tratamento da tireotoxicose<sup>67</sup>.



O hipotireoidismo também pode acompanhar-se de fraqueza, crescimento da musculatura esquelética, mio-tonia e espasmos musculares dolorosos, que poderiam ser classificados mais como uma contratura adquirida que como uma câimbra<sup>68</sup>.

**Outras** – as câimbras também foram descritas em radi-culopatias, doença de Parkinson, *diabetes mellitus*<sup>69</sup>.

**Resumo** – câimbras não são encontradas em pacientes com hipocalemia sem hipovolemia ou desidratação. Pode-se argumentar que o K<sup>+</sup> extracelular representa apenas 2% do K<sup>+</sup> total do corpo<sup>21</sup> e que as câimbras es-tariam relacionadas à sua diminuição global, porém são as grandes hipercalemias e hipocalemias que podem produzir sintomas graves e até fatais.

As câimbras são fenômenos involuntários, geralmen-te benignos, duram de segundos a minutos, podem ocorrer em indivíduos normais e não refletem nenhuma doença subjacente. São raramente sintomas de uma miopatia primária. Ocorrem principalmente por desi-dratação, mas também por hiponatremia, uremia e mi-xedema e em alterações do neurônio motor, especialmen-te na esclerose lateral amiotrófica<sup>28</sup>.

## TRATAMENTO DE CÂIMBRAS

Quinino<sup>70-72</sup>, metocarbamol<sup>73</sup> e cloroquina<sup>74</sup> são medi-camentos capazes de aliviar comprovadamente as câim-bras. A nifedipina diminui as câimbras causadas por hemodiálise, embora ela também possa desencadear câimbras<sup>60,75</sup>. Alguns autores recomendam o tratamento profilático com fenitoína, carbamazepina ou amitriptili-na para câimbras frequentes<sup>76</sup>.

Outros estudos pouco comprovados e até anedóticos indicam difenidramina<sup>77</sup>, flúor<sup>78</sup>, riboflavina<sup>79</sup>, vitamina E<sup>80</sup>, enantaldeído-furaldeído<sup>81</sup>, verapamil<sup>82</sup>, elevar os pés da cama<sup>83</sup>, elevar a cabeça na cama<sup>84</sup>, estimular o nervo transcutaneamente<sup>85</sup> e colocar uma ferradura magneti-zada sob a cama<sup>86</sup>, que podem diminuir a frequência e a intensidade das câimbras.

Durante uma crise de câimbra, como vemos nas partidas de futebol, com o atleta com dor deitado, outro jogador pega o seu pé, faz a extensão e o alongamento do membro inferior e a flexão de seu pé, provocando uma contração ativa do músculo envolvido<sup>87,88</sup>, aliviando a dor.

## CONCLUSÕES

Embora existam opiniões em contrário, hipocalemia não produz câimbras, sendo a desidratação a principal causa de suas ocorrências.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seifter JL. Potassium disorders. In Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*, 23<sup>th</sup> ed. Saunders, Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 839-846.
2. Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*, 23<sup>th</sup> ed. Saunders, Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 2988.
3. Molitch MC. Neuroendocrinology and the neuroendocrine system. In Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*, 23<sup>th</sup> ed. Saunders, Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 1664-1674.
4. Mahowald MW. Disorders of sleep. In Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*, 23<sup>th</sup> ed. Saunders, Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 2696-2701.
5. Venanee S, Cannon SC, Fialho D *et al*. The primary periodic paralyses, diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 2006; 129: 8-17.
6. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM: New guidelines for potassium replacement in clinical practice. A contemporary review by the National Council on Potassium and Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2429-2436.
7. Timoner J, Mattar E, Almeida SS, Ravaglia C, Borelli A, Leite MOR, Mazzarolo HM, Cruz J, Ulhoa Cintra AB. Resultados obtidos com acetazolamida (Diamox) no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1957; 12: 129-144.
8. Cruz J, Bezas AG, Cruz HMM, Almeida SS. Tratamento da hipertensão arterial pela associação de pargilina e meticlotiazida. *Rev Paul Med* 1967; 24: 353-358.
9. Cruz J, Mattar E, Cruz HMM. Avaliação da ação anti-hipertensiva da metildopa isolada ou em associação com a hidroclorotiazida. *Arg Bras Cardiol* 1969; 22: 55 e *Rev Paul Med* 1971; 78: 19-30.
10. Dados não publicados.
11. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JCN 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
12. Tobian L. Why do thiazide diuretics lower blood pressure in essential hypertension? *Annu Rev Pharmacol* 1967; 7: 399-408.
13. Portier C. Crampes musculaires et hypokaliémie [letter]. *Nouv Presse Med* 1973; 2: 1717.
14. Cruz J. Alguns efeitos da espironolactona na hipertensão arterial. *J Bras Nefrol* 1981; 3: 145-153.
15. Cruz J, Mattar E, Cruz HMM. Estudo da ação diurética da associação furosemida-triamtereno em pacientes edematosos. Resumos do V Congresso Brasileiro de Nefrologia, São Paulo: SBN, 1970, pp 96-97.
16. Mattar E, Cruz HMM, Cruz J. Acute effects of a new potassium-sparing diuretic, amiloride hydrochloride, (MK-870), alone and in combination with acetazolamide in normal human subjects. *Rev Assoc Med Bras* 1969; 15: 369-376.
17. Mudge GH. Potassium-sparing diuretics. 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 908-911.
18. Ettinger B, Oldroyd NO, Sorgel F. Triamterene nephrolithiasis. *JAMA* 1980; 244: 2443-2445.
19. Mattar E, Cruz HMM, Cruz J, Almeida AL, Cardoso TJB, Rosenbojn J, Laudanna AA. Efeitos agudos de um novo diurético – o ácido etacrínico (MK-595) – sobre o metabolismo do sódio, cloro, potássio e água em estados edematosos. *Rev Assoc Med Bras* 1965; 11: 73-82.
20. Cruz J, Cruz HMM. Ação terapêutica de um novo diurético: a xipamida. *Rev Bras Med* 1980; 37: 525-533.
21. Seguro AC, Malnic G, Zatz R. Distúrbios do metabolismo de potássio. In Zatz R (ed). *Fisiopatologia Renal*. Atheneu: São Paulo, 2000, pp 123-150.
22. Parisi L, Pierelli F, Amabile G *et al*. Muscular cramps: proposals for a new classification. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 176-186.
23. Marotta PJ, Graziadei IW, Ghent CN. Muscle cramps: a "complication" of cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14(Suppl D): 21D-25D.
24. McArdle B. Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci* 1951; 10: 13-33.
25. Lewis T. Trousseau's phenomenon in tetany. *Clin Sci* 1942; 4: 361-364.
26. Schmid R, Mahler R. Chronic progressive myopathy with myoglobinuria: demonstration of a glycogenolytic defect in the muscle. *J Clin Invest* 1959; 38: 2044-2058.

27. Mommaerts WF, Illingworth B, Pearson CM *et al*. A functional disorder of muscle associated with the absence of phosphorylase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1959; 45: 791-797.
28. Barohn RJ. Muscle diseases. In Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*, 23<sup>th</sup> ed. Saunders, Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 2817-2834.
29. Kuchelberg E. Neurologic mechanisms for certain phenomena in tetany. *Arch Neurol Psychiatry* 1946; 56: 507-521.
30. Denny-Brown D. Clinical problems in neuromuscular physiology. *Am J Med* 1953; 15: 368-390.
31. Dolev E. A gland in a search of function: the parathyroid glands and the explanations of tetany 1903-1926. *J Hist Med Allied Sci* 1987; 42: 186-198.
32. McGee SR. Muscle cramps. *Arch Intern Med* 1990; 150: 511-518.
33. Sheehy MB, Marsden CD. Writers' cramps: a focal dystonia. *Brain* 1982; 105: 461-480.
34. Lockwood AH. Medical problems of musicians. *N Engl J Med* 1989; 320: 221-227.
35. Shulman D. Whence "charley horse?". *Am Speech* 1949; 24: 100-104.
36. Butler JV, Mulkerrin EC, O'Keeffe ST. Nocturnal leg cramps in older people. *Posgrad Med J* 2002; 78: 596-598.
37. Jacobsen JH, Rosenberg RS, Huttenlocher RR, Spire J. Familial nocturnal cramping. *Sleep* 1986; 9: 54-60.
38. Salvatore CA. Leg cramp syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1961; 17: 634-639.
39. Mulder DW. The clinical symptoms of amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1957; 22: 427.
40. Hudson AJ, Brown WF, Gilbert JJ. The muscular pain-fasciculation syndrome. *Neurology* 1978; 28: 1105-1109.
41. Ferrell MR, Smallberg G, Lewis LD *et al*. A benign motor neuron disorder: delayed cramps and fasciculation after poliomyelitis or myelitis. *Ann Neurol* 1982; 11: 423-427.
42. Medina JL, Chokroverty S, Reyes M. Localized myokymia caused by peripheral nerve injury. *Arch Neurol* 1976; 33: 587-588.
43. Sugar O. Causes of night cramps. *JAMA* 1985; 253: 775-776.
44. Rish BL. Nerve root compression and night cramps. *JAMA* 1985; 254: 361.
45. Acchiardo SR, Skoutakis VA, Hatch FE. Management of muscle cramps in hemodialysis patients: controlled perspective study. *Proc Dialysis Trans Forum* 1975; 5: 6-8.
46. Neal CR, Resnikoff E, Unger AM. Treatment of dialysis-related muscle cramps with hypertonic dextrose. *Arch Intern Med* 1981; 141: 171-173.
47. Chillar RK, Desforges JF. Muscular cramps during maintenance hemodialysis. *Lancet* 1972; 2: 285.
48. Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A *et al*. Correlation between increased serum and tissue: L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialysed patients. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 523-531.
49. Talbott JH. Heat cramps. *Medicine* 1935; 14: 323-376.
50. Knochel JP. Environmental heat illness. *Arch Intern Med* 1974; 133: 841-864.
51. Clarkson EM, Curtiss JR, Jewkes RJ *et al*. Slow sodium: an oral slowly released sodium chloride preparation. *Br Med J* 1971; 3: 604-607.
52. Arieff AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestações and morbidity of hiponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine* 1976; 55: 121-129.
53. Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. *Am J Med* 1982; 72: 521-535.
54. McCance RA. Experimental sodium chloride deficiency in man. *Proc R Soc Lond Biol* 1936; 119: 245-268.
55. McCance RA. Sodium deficiencies in clinical medicine. *Lancet* 1936; 1: 704-710.
56. Lowe J, Gray J, Henry DA, Lawson DH. Adverse reactions to frusemide in hospital inpatients. *Br Med J* 1979; 2: 360-362.
57. De Troyer A, Demanet JC. Clinical, biological and pathogenic features of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Q J Med* 1976; 45: 521-531.
58. Bartholomew LG, Scholz DA. Reversible postoperative neurological symptoms: report of five cases secondary to water intoxication and sodium depletion. *JAMA* 1956; 162: 22-26.
59. Roberts HJ. Spontaneous leg cramps and "restless legs", due to diabetogenic hyperinsulinism: observations on 131 patients. *J Am Geriatr Soc* 1965; 13: 602-638.
60. MacDonald JB. Muscle cramps with treatment with nifedipine. *Br Med J* 1982; 285: 1744.
61. Zelman S. Terbutaline and muscular symptoms. *JAMA* 1978; 239: 930.
62. Palmer KNV. Muscle cramp and oral salbutamol. *Br Med J* 1978; 2: 833.
63. Lane RJM, Mastaglia FL. Drug-induced myopathies in man. *Lancet* 1978; 2: 562-565.
64. Pinals RS. Diffuse fasciculations induced by d-penicillamine. *J Rheumatol* 1983; 10: 809-810.
65. Perkoff GT, Hardy P, Velez-Garcia E. Reversible acute muscular syndrome in chronic alcoholism. *N Engl J Med* 1966; 274: 1277-1285.
66. Araki S, Terao A, Matsumoto I *et al*. Muscle cramps in chronic thyrotoxic myopathy. *Arch Neurol* 1986; 19: 315-320.
67. Kite WC, McClintock JC, Graves RW. Chronic thyrotoxic myopathy. *NY State J Med* 1954; 54: 1613-1616.
68. Lawson JD. The free Achilles reflex in hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1958; 259: 761-764.
69. Maquirriain J, Merello M. The athlete with muscular cramps: clinical approach. *J Am Acad Orthop Surg* 2007; 15: 425-431.
70. Kaji DM, Ackad A, Nottage WG, Stein RM. Prevention of muscle cramps in hemodialysis patients by quinine sulphate. *Lancet* 1976; 2: 66-67.
71. Jones K, Castleden CM. A double-blind comparison of quinine sulphate and placebo in muscle cramps. *Age Ageing* 1983; 12: 155-158.
72. Fung M, Holbrook JH. Placebo-controlled trial of quinine therapy for nocturnal leg cramps. *West J Med* 1989; 151: 42-44.
73. Perchuk E, Weinred M, Aksu A. A new treatment for nocturnal leg cramps. *Angiology* 1961; 12: 102-104.
74. Parrow A, Samuelsson S. Use of chloroquine phosphate: a new treatment for spontaneous leg cramps. *Acta Med Scand* 1967; 181: 237-244.
75. Peer G, Blum M, Aviram A. Relief of hemodialysis-induced muscular cramps with nifedipine. *Dialysis Transplant* 1983; 12: 180-181.
76. Laysor RB. The origin of muscle fasciculations and cramps. *Muscle Nerve* 1994; 17: 1243-1249.
77. Naide M. Diphenhydramine for nocturnal leg cramps. *JAMA* 1950; 142: 1140.
78. Knowles FW. Fluoride and leg cramps. *N Z Med J* 1981; 93: 60.
79. Morgan AA. Treatment of cramp. *J R Soc Med* 1983; 76: 712.
80. Cathcart RF. Leg cramps and vitamin E. *JAMA* 1972; 219: 216-217.
81. Brenning R. Motor manifestations in molimina crurum nocturna (including restless legs). *J Am Geriatr Soc* 1971; 19: 700-708.
82. Baltodano N, Gallo BV, Weidler DJ. Verapamil vs quinine in recumbent nocturnal leg cramps in the elderly. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1969-1970.
83. Rivlin S. Nocturnal calf cramp. *Lancet* 1973; 1: 203.
84. Peelen JW. New treatment for nocturnal leg cramps. *J Fla Med Assoc* 1987; 74: 830-831.
85. Mills KR, Newham DJ, Edwards RHT. Severe muscle cramps relieved by transcutaneous nerve stimulation: a case report. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 539-542.
86. Reid HE. Footnote to cramp. *Lancet* 1972; 2: 1312-1313.
87. Davison S. Standing: a good remedy. *JAMA* 1984; 252: 3367.
88. Fowler AW. Relief of cramp. *Lancet* 1973; 1: 99.

## ASPECTOS GENÉTICOS NA ABORDAGEM DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME NEFRÓTICA IDIOPÁTICA

Emilia Maria Dantas Soeiro  
Benedito Jorge Pereira  
Tayana Bernadini



### INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica idiopática é a doença glomerular mais comum na infância. Mais de 90% dos casos acontecem antes dos 10 anos de idade. Classicamente, o tratamento inicial é realizado com corticosteroides, sendo a doença responsiva à droga na maioria das crianças: síndrome nefrótica corticossensível (SNCS)<sup>1</sup>.

Achados clínicos sugerem que crianças com boa resposta inicial aos corticosteroides, muitas vezes durante o curso da doença, pioram a resposta ao tratamento e, às vezes, podem apresentar resistência tardia à droga<sup>2</sup>. Estes pacientes habitualmente necessitam de altas doses ou cursos recorrentes de corticoides, podendo apresentar complicações secundárias à terapia prolongada com a medicação<sup>3</sup>.

Embora pacientes com síndrome nefrótica pareçam ser bastante homogêneos em termos de manifestações clínicas e alterações bioquímicas, há diferenças substanciais no padrão de resposta ao tratamento com corticosteroides e recaídas da doença. Aproximadamente 60 a 80% dos pacientes com SNCS apresentarão recaídas. Alguns permanecerão dependentes dos corticosteroides (SNCD) e outros poderão tornar-se resistentes à droga, apesar da remissão inicial completa<sup>4</sup>. Algumas crianças não respondem ao tratamento com corticosteroides desde o primeiro episódio nefrótico, sendo classificadas como corticorresistentes (SNCR)<sup>5</sup>.

Experiências clínicas demonstram que a resposta inicial ao corticosteroide se correlaciona com o bom prognóstico da doença. Mais de 90% das crianças que

respondem aos corticosteroides apresentam excelente prognóstico e raramente evoluem para doença renal crônica terminal<sup>1</sup>.

Relatos recentes indicam que a resistência aos corticosteroides na síndrome nefrótica está aumentando e pode representar até 23% de todos os casos de síndrome nefrótica na infância, sendo a causa adquirida mais comum de doença renal crônica terminal na faixa pediátrica<sup>6</sup>.

A resistência ao corticosteroide na síndrome nefrótica (SNCR) pode ser definida como falta de resposta ao tratamento após pelo menos quatro a oito semanas de corticosteroide diário, na dose de 2mg/kg de peso ou máximo 60mg/m<sup>2</sup> de prednisona<sup>5</sup>. Pode ainda ser subdividida em dois grupos. O primeiro corresponde aos indivíduos que não respondem inicialmente aos corticosteroides, chamada de síndrome nefrótica corticorresistente inicial (SNCRI)<sup>7</sup>. Acredita-se que estes pacientes possam apresentar mutações em genes codificadores das estruturas da região do filtro glomerular, que determinam a resistência ao corticoide<sup>8</sup>.

No grupo de indivíduos que têm resistência secundária aos corticoides: síndrome nefrótica corticorresistente secundária (SNCRS), as alterações imunomediadas, em vez dos defeitos estruturais primários na barreira de filtração, provavelmente, desempenham papel proeminente<sup>4,7</sup>.

Acredita-se que, juntamente com as origens genéticas e ambientais envolvidas na patogênese das glomerulopatias, fatores genéticos de modulação à resposta farmacológica podem, definitivamente, contribuir para o padrão de resposta à medicação na doença<sup>9</sup>.



## ASPECTOS GENÉTICOS NA PATOGÊNESE DA SÍNDROME NEFRÓTICA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

A anormalidade central em todos os casos de síndrome nefrótica é a proteinúria maciça. Uma variedade de mecanismos de lesão glomerular já foi descrita na síndrome nefrótica na tentativa de se esclarecer a patogênese da doença. Dentre eles, citam-se alterações imunológicas, fatores circulantes não imunes e alterações primárias no glomérulo.

Têm sido sugerido que a SNCS, bem como uma parte dos pacientes com SNCR que apresentam resposta a agentes imunossuppressores e/ou recorrência da proteinúria após transplante renal, tenham um defeito imune subjacente ou um fator circulante de permeabilidade vascular.

Em contraste a estas formas de SNCS imunológicas, estudos recentes mostram que defeitos estruturais genéticos da barreira de filtração glomerular são responsáveis por grande parte dos casos de SNCR, enfatizando assim o papel crucial do podócito na patogênese das glomerulopatias<sup>10</sup>.

Com a descoberta de uma série de genes envolvidos na transcrição e regulamentação das funções da barreira de filtração glomerular, tornou-se claro que defeitos genéticos desempenham um papel importante no desenvolvimento da síndrome nefrótica e no padrão de resposta terapêutica<sup>11</sup>.

A compreensão dessa doença, chamada recentemente de podocitopatia, expandiu-se consideravelmente. Tem sido proposta uma nova classificação ao longo de duas dimensões: 1. histopatológica, incluindo o fenótipo do podócito e a morfologia glomerular, e 2. etiológica. As vias que levam a alterações fenotípicas dos podócitos são inúmeras e envolvem diferentes aparatos de atividade celular. Há também uma longa lista de fatores etiológicos envolvidas em estimular quaisquer desses mecanismos. No entanto, os diversos estímulos traduzem-se em apenas quatro padrões morfológicos de dano glomerular: síndrome nefrótica de lesões mínimas (LHM), glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), esclerose mesangial difusa (EMD) e glomerulonefrite colapsante (GESF colapsante), mais comum em adultos. Cada uma dessas entidades morfológicas deve então ser classificada segundo a etiologia como idiopática, geneticamente determinada ou reativa: secundária<sup>11</sup>.

Não há um conceito único que justifique a heterogeneidade das alterações patogênicas e a resposta terapêutica na síndrome nefrótica. Várias moléculas com diversas funções na barreira de filtração glomerular podem ser afetadas por mutações genéticas. Contudo, descobertas recentes indicam que tais mecanismo têm linhas convergentes e que o rearranjo no citoesqueleto do podócito é o denominador comum de uma variedade de doenças glomerulares<sup>12</sup>.

A estrutura dos podócitos e a fenda diafragmática são alvos importantes na patogênese da síndrome nefrótica, e mutações em genes que codificam algumas proteínas da fenda diafragmática ou seus fatores de transcrição podem causar SNCR<sup>13</sup>.

## ESTUDOS GENÉTICOS DA BARREIRA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR NA SÍNDROME NEFRÓTICA DA INFÂNCIA

Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse no estudo da biologia e genética das estruturas da barreira de filtração glomerular e vários genes de expressão podocitária já foram identificados<sup>14,15</sup>.

Alguns genes (NPHS1, NPHS2, CD2AP, PLCE1, ACTN4, TRPC6 e INF2) têm sido implicados nas diferentes formas de síndrome nefrótica não sindrômica<sup>16</sup>.

As mutações nos genes que codificam a nefrina e a podocina foram os primeiros a serem identificados como causa isolada e herdada de síndrome nefrótica, representando uma das principais causas de síndrome nefrótica congênita e infantil, respectivamente<sup>17</sup>.

A nefrina é uma proteína transmembrana, molécula de adesão celular, da superfamília das imunoglobulinas e é expressa especificamente na membrana diafragmática, onde a sua fração extracelular forma homodímeros e heterodímeros com NEPH1/NEPH2. Sua herança é autossômica recessiva. O gene responsável é o NPHS1 com localização no cromossomo 19q13.

As moléculas de nefrina estão diretamente envolvidas na constituição dos poros, na barreira a macromoléculas da membrana diafragmática. Atualmente, acredita-se que pode estar criticamente envolvida em processos de sinalização que são importantes para funções podocitárias de sobrevivência e diferenciação da célula. Está associada principalmente à síndrome nefrótica congênita do tipo finlandês<sup>17</sup>. As mutações deste gene foram relatadas também em pacientes mais idosos, tendo iniciado a doença entre 6 meses a 11 anos de idade, portadores de síndrome nefrótica corticorresistente, nos quais, mutações no NPHS2 tinham sido excluídas. Estudo relata que aproximadamente 10% das crianças com síndrome nefrótica corticorresistente, que se apresentam antes de 5 anos de idade, potencialmente apresentam mutação do gene NPHS1<sup>18</sup>.

A podocina faz parte da família das estomatinas e localiza-se na membrana diafragmática dos podócitos. O gene responsável pela codificação desta proteína é o NPHS2 localizado no cromossomo 1q25-q31. Sua herança é autossômica recessiva. Assim como a nefrina, a podocina também está envolvida no funcionamento estável e adequado da barreira de filtração. Dessa forma, alterações na podocina levam a modificações na fenda diafragmática e proteinúria. Mutações no NPHS2 estão associadas principalmente com SNCR familiar e esporádica<sup>15</sup>. Esses pacientes apresentam histologia de GESF em aproximadamente 80% dos casos com progressão para doença renal crônica terminal, assim como habitualmente, sintomas antes dos 6 anos de idade<sup>19,20</sup>. As mutações no NPHS2 foram descritas em aproximadamente 10 a 30% dos casos de síndrome nefrótica corticorresistente em crianças da Europa e do Oriente Médio<sup>21</sup>.

O gene *CD2AP* localizado no cromossomo 6 codifica a proteína associada CD2 com herança autossômica recessiva. Está expressa na membrana diafragmática do

podócito e suas funções consistem na remodelação do citoesqueleto, mobilidade da célula e endocitose. Experiências em ratos mostraram ausência de proteinúria e também aumento na suscetibilidade de dano glomerular por imunocomplexos e anticorpos nefrotóxicos. A proteína está associada principalmente à GESF familiar<sup>15</sup>.

A fosfolipase C-1 (PLCE-1) é uma proteína que promove a sinalização da proteína quinase C e reforça a sinalização de cálcio. Sua expressão começa na fase S do desenvolvimento do néfron e picos na fase de alça capilar. A falta de PLCE-1 interfere com o desenvolvimento normal e está associada à redução na expressão da nefrina e podocina<sup>11</sup>. Na infância, as características morfológicas da síndrome nefrótica secundária à mutação na PLCE-1 podem variar desde esclerose mesangial difusa em casos de mutação truncada, até glomerulosclerose segmentar e focal com desenvolvimento mais tardio da doença, em casos de mutação não truncada. A mutação truncada do gene da PLCE-1 pode ser a anormalidade genética mais frequente em crianças anteriormente diagnosticadas como tendo esclerose mesangial difusa "idiopática"<sup>21</sup>. Mutações nesse gene, também chamado de NPHS3, são a terceira causa mais comum de síndrome nefrótica infantil após mutações no NPHS1 e no NPHS2<sup>17</sup>.

O gene ACTN4 localizado no cromossomo 19q13 codifica a proteína alfa-actinina-4, a qual está intimamente ligada a F, actina, presente predominantemente no corpo celular dos podócitos, e tem importante papel na mobilidade celular e na integridade do citoesqueleto do podócito. As mutações no gene alfa-actinina-4 (ACTN4) estão associadas a um tipo autossômico dominante da doença, sugerindo alteração no citoesqueleto de actina dos podócitos glomerulares<sup>22,23</sup>. A doença normalmente tem início na adolescência ou na primeira infância e resulta em síndrome nefrótica corticorresistente com lenta progressão para doença renal crônica<sup>24</sup>.

O gene TRPC6 que codifica a proteína do receptor do canal de cálcio 6, expressa em túbulos, podócitos, células endoteliais e mesangiais, encontra-se mutado em alguns pacientes com GESF autossômica dominante. Canais TRP são proteínas transmembrana que devem mediar a liberação de cálcio e são conhecidos por seus papéis como sensores celulares. O TRPC foi encontrado agrupado a um complexo podocina-lipídico, e também interage com a nefrina, podendo incidir nas cascatas de sinalização nos processos pediculados dos podócitos, induzindo mudanças adaptativas na dinâmica do citoesqueleto e na contratilidade dos podócitos. Outra possibilidade é que, com a disfunção do TRPC, haja acúmulo intracelular de cálcio com morte celular do podócito. Mutações no gene TRPC6 podem ser responsáveis por aproximadamente 3 a 7% dos casos com GESF familiar<sup>17</sup>.

Recentemente também foram encontradas mutações no gene INF2 em famílias que apresentam proteinúria moderada e lesões de GESF no início da adolescência ou na idade adulta, justificando cerca de 12% de casos familiares de GESF com herança autossômica dominante<sup>16</sup>.

O complexo  $\alpha$ - $\beta$ -dístroglicano parece ser o protagonista na conexão da matriz extracelular da membrana basal glomerular com o citoesqueleto. O complexo dístroglicano apresenta redução de expressão na síndrome nefrótica de lesões mínimas corticossensível. Em contrapartida, na síndrome nefrótica de lesões mínimas corticorresistente e na GESF, tem-se observado que a expressão dos dístroglicanos se mantém em 90% dos casos estudados (De Petris e L. B., dados não publicados)<sup>11</sup>.

A sinaptopodina está associada à actina e age nos podócitos estabilizando o filtro glomerular e, consequentemente, protegendo contra a proteinúria. É um regulador da função do citoesqueleto do podócito. Também parece estar envolvida em doenças renais no apagamento dos podócitos<sup>25</sup>.

As formas sindrômicas de SNCR são muito menos frequentes e podem ser devidas a mutações nos genes que codificam fatores transcricionais (WT1, LMX1B), componentes da membrana basal glomerular (LAMB2, ITGB4), lisossomais (SCARB2) e mitocondriais (COQ2, PDSS2, MTTL1)<sup>16</sup>.

O gene WT1 codifica a proteína tumor de Wilm 1, expressa no núcleo e no citoplasma dos podócitos. Mutação neste gene está relacionada a casos de síndrome de Denys-Drash e de Frasier, ambas com herança autossômica dominante, caracterizadas por síndrome nefrótica com esclerose mesangial difusa ou GESF, defeitos genitúrinários e maior probabilidade de desenvolver o tumor de Wilms ou disgerminoma gonadal. Há relatos de que 30% das SNCR podem ser devidas a mutações na podocina e WT1<sup>26</sup>.

Já o gene LAMB2, que codifica a proteína laminina de cadeia beta-2, encontrada na membrana basal celular, foi encontrado mutado em síndrome autossômica recessiva rara, com apresentação de síndrome nefrótica de início precoce, alterações oculares e neurológicas variáveis, conhecida como síndrome de Pierson.

Outro gene descrito recentemente, o MYH9, expresso no podócito, codificado pela proteína miosina IIA, tem sido identificado como causador de doenças genéticas raras, alterações plaquetárias (plaquetas gigantes) e síndrome de Alport<sup>27</sup>. O MYH9 tem uma correlação importante com GESF idiopática, GESF associada a HIV e hipertensão com doenças renais em estágio final. Recentemente, foi demonstrado que variações genéticas no MYH9 conferem maior risco de GESF e doença renal terminal em afro-americanos<sup>16</sup>.

### ESTUDOS DOS GENES QUE MODULAM A RESPOSTA FARMACOLÓGICA EM SÍNDROME NEFRÓTICA IDIOPÁTICA

O campo do metabolismo das drogas tem mudado dramaticamente nas últimas décadas com os avanços na química analítica e na compreensão dos sistemas biológicos, principalmente em relação à regulação genética. A variabilidade da resposta aos glicocorticóides na síndro-



me nefrótica pode ser atribuída a fatores responsáveis pela biodisponibilidade sistêmica, pela distribuição nos tecidos e pela eliminação da droga<sup>28</sup>.

As principais razões para as variações interindividuais na resposta a drogas são genéticas. Os polimorfismos genéticos têm sido encontrados em enzimas e transportadores envolvidos no metabolismo de drogas, que podem ser importantes na determinação da resposta clínica<sup>29</sup>.

Com relação aos transportadores envolvidos na modulação da resposta farmacológica, a superfamília de proteínas dependente de ATP (ABC) apresenta diferentes transportadores expressos em vários organismos. O gene ABCB1, que está localizado na região cromossômica 7q21 e codifica a glicoproteína P (P-gp), é provavelmente um dos mais importantes transportadores ABC para a cinética de drogas em humanos<sup>30</sup>. A expressão aumentada da P-gp pode funcionar como uma bomba para excretar corticoide do citoplasma da célula e resultar em resistência aos glicocorticoides<sup>31</sup>.

Em relação às enzimas envolvidas no metabolismo de drogas, a família do citocromo P450 (CYPs) são as principais relacionadas ao metabolismo e à bioativação de drogas, representando quase 75% do metabolismo total dos fármacos.

A variabilidade no metabolismo, devido principalmente aos polimorfismos CYP, é refletida nas diferenças das concentrações plasmáticas, nas meias-vidas de algumas drogas e sua eliminação. As relações entre os genótipos e a atividade das proteínas CYP tornaram-se tema de interesse científico nos últimos anos<sup>32</sup>. Noventa a 95% das reações farmacológicas são catalisadas por cinco dos 57 citocromos P450 humanos: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A5<sup>33</sup>.

A CYP3A5 é a principal isoforma extra-hepática da família dos genes CYP3A e em associação com a CYP3A4 são responsáveis pelo metabolismo de mais de 50% de todos os medicamentos utilizados na clínica, incluindo esteroides e imunossuppressores.

Em crianças com síndrome nefrótica muito poucos estudos foram realizados avaliando os fatores genéticos que modulam a resposta farmacológica e a resistência a drogas.

Estudo da expressão da P-gp em linfócitos periféricos (CD3), em crianças com síndrome nefrótica tratadas com corticosteroides, revelou aumento na expressão da P-gp no surto nefrótico e após três a quatro semanas de tratamento, comparado aos controles. Os autores demonstraram que o aumento da expressão da P-gp nos pacientes em remissão, após tratamento com corticosteroide, indica que a P-gp deve ter algum papel na resposta aos glicocorticoides em crianças com síndrome nefrótica<sup>34</sup>.

Estes mesmos autores analisaram a expressão da glicoproteína P (P-gp) em linfócitos CD3 em 88 crianças com síndrome nefrótica idiopática. Encontraram maior expressão da P-gp nos pacientes com síndrome nefrótica corticodependente e naqueles com síndrome nefrótica recidivante frequente. Avaliaram que a superexpressão da P-gp foi o principal fator envolvido na falta de resposta aos glicocorticoides<sup>2</sup>.

Outro estudo avaliou a expressão do gene ABCB1, em RNAm de células nucleadas de sangue periférico, em 14 crianças com síndrome nefrótica corticossensível. Os autores comentaram que existe uma correlação entre as células T ativadas (citocinas, interleucinas e fator de permeabilidade vascular) com a patogênese da síndrome nefrótica. Durante o período nefrótico, há aumento na expressão da interleucina-2 (IL-2). Tem-se postulado que a IL-2 induz a um aumento da expressão do gene ABCB1 através da translocação do fator de transcrição ABCB1 específico (proteína de ligação Y-box-1), do citoplasma ao núcleo dos linfócitos. Neste contexto, a atividade da doença pode influenciar a sensibilidade aos corticosteroides através da superexpressão ABCB1 na fase aguda da síndrome nefrótica. Concluíram que os mecanismos que regulam as mudanças na sensibilidade aos corticosteroides precisam ser elucidados<sup>31</sup>.

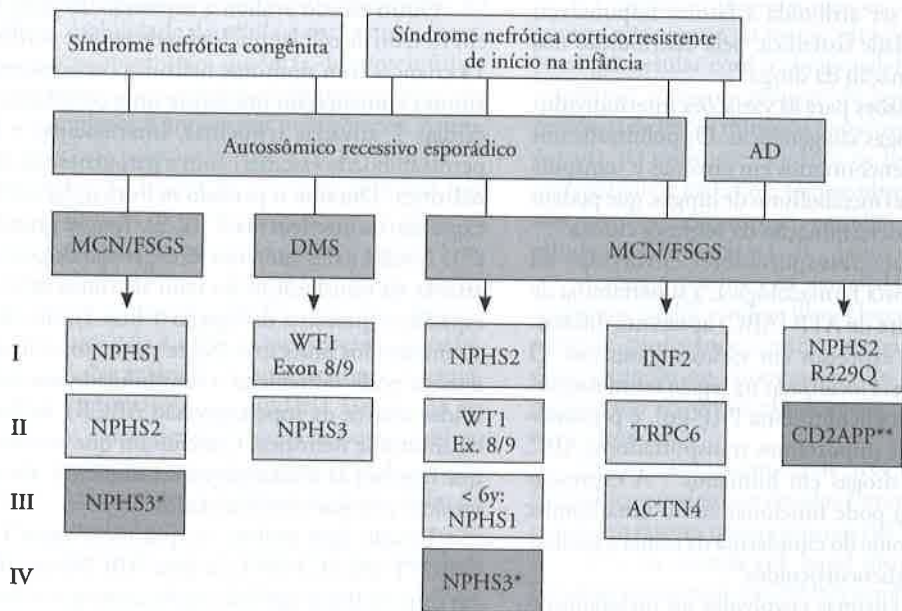
Estudo que avaliou os polimorfismos C1236T, G2677T (A) e C3435T do gene ABCB1 em 108 crianças com síndrome nefrótica mostraram que as frequências dos alelos mutados foram significativamente maiores nos pacientes com tempo de remissão à prednisona maior que sete dias, comparados aos pacientes com resposta precoce. A distribuição dos polimorfismos também diferiu de acordo com o número de recaídas. Os autores concluíram que as variantes 1236T, 2677TA e 3435T podem ser marcadores de pacientes com resposta tardia aos corticosteroides e que os polimorfismos ABCB1 podem ser clinicamente úteis em prever a resposta terapêutica<sup>9</sup>.

#### ASPECTOS GENÉTICOS NA ABORDAGEM DOS PACIENTES COM SÍNDROME NEFRÓTICA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

A abordagem terapêutica para a síndrome nefrótica na infância baseia-se ainda hoje, em estudos que começaram com o *International Study of Kidney Disease in Childhood* (ISKDC), entre 1967 e 1974. No entanto, as características das crianças com síndrome nefrótica mudaram nas últimas décadas. A literatura contemporânea tem documentado um aumento da incidência de GESF na década de 1990 em comparação com a década de 1970. A GESF é menos responsiva aos glicocorticoides e tem maior risco de insuficiência renal progressiva comparada às crianças que apresentam LHM à histologia. O tratamento destes pacientes tem sido direcionado para alterações imunológicas com o uso de corticosteroides, agentes alquilantes e inibidores da calcineurina. Inúmeros protocolos têm sido propostos, no entanto ainda não existem estudos multicêntricos com grande número de pacientes nem um consenso na literatura, em especial para crianças com SNCD e SNCR<sup>35</sup>.

Na síndrome nefrótica com má resposta aos corticosteroides e imunossuppressores, é importante diferenciar um defeito genético subjacente de outras causas, tendo em vista que a fisiopatologia, a evolução clínica e a res-





\* Indicação questionável; gene grande, poucos casos descritos  
 \*\* Indicação questionável; somente muito poucos casos descritos

Figura 33.1- Algoritmo proposto pelo *Clinical Genetic and Experimental Research into Hereditary Diseases of the Podocyte*<sup>36</sup>.

posta terapêutica são diferentes. A triagem das mutações deve ser executada em pessoas com história familiar de síndrome nefrótica e crianças com doença corticorresistente<sup>3</sup>. É necessária uma abordagem sistemática para a seleção adequada da mutação envolvida. Pelo menos três critérios principais devem ser considerados, a fim de determinar o(s) gene(s) mais apropriado(s) para testar: 1. idade de início da síndrome nefrótica; 2. presença de alterações extrarrenais; e 3. tipo de lesão histológica. Antes do início do teste genético deve ser realizada uma avaliação clínica e bioquímica para identificar alterações sindrômicas associadas, incluindo pesquisa de alterações oculares, genitália ambígua, pseudo-hermafroditismo masculino, anormalidades musculoesqueléticas, sintomas neurológicos e trombocitopenia<sup>16</sup>.

A figura 33.1 mostra um algoritmo proposto pelo *Clinical Genetic and Experimental Research into Hereditary Diseases of the Podocyte* (PODONET) para a triagem genética em crianças com síndrome nefrótica congênita e síndrome nefrótica corticorresistente.

A identificação precoce de crianças com síndrome nefrótica corticorresistente devido a um defeito genético pode evitar a exposição desnecessária a drogas, evitando seus efeitos colaterais, assim como modificar a abordagem para o aconselhamento, sobretudo com relação ao risco de recorrência após o transplante renal<sup>16</sup>.

Paralelamente, os polimorfismos nos genes que codificam enzimas metabolizadoras, como o CYP e os transportadores de droga como o ABCB1, e suas combinações necessitam ser avaliados para que, em um futuro próximo, possam servir como marcadores e revelar as as-

sociações genótipo-fenótipo existentes. Espera-se que uma abordagem personalizada possa ser oferecida a esses pacientes, com base nos genótipos, e assim otimizar a prescrição dos medicamentos com mais precisão, eficácia e segurança, diminuindo a frequência de reações adversas<sup>29</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Pietruczuk M *et al*. Expression of P-glycoprotein in lymphocytes from children with nephrotic syndrome, depending on their steroid response. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1274-1280.
3. Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1313-1318.
4. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D *et al*. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105: 1242-1249.
5. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B *et al*. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1525-1532.
6. Schachter AD. The pediatric nephrotic syndrome spectrum: clinical homogeneity and molecular heterogeneity. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 344-348.
7. Gulati S, Kumar A. Prognostic value of early vs late steroid resistance in idiopathic nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2006; 43: 373-374; author reply 374.
8. Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM *et al*. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; 68: 1275-1281.

9. Wasilewska A, Zalewski G, Chyczewski L *et al*. MDR-1 gene polymorphisms and clinical course of steroid-responsive nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 44-51.
10. Hodson EM, Craig JC. Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1391-1394.
11. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. Advances in the biology and genetics of the podocytopathies: implications for diagnosis and therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 201-216.
12. Faul C, Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Kim K *et al*. Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. *Trends Cell Biol* 2007; 17: 428-437.
13. Mucha B, Ozaltin F, Hinkes BG *et al*. Mutations in the Wilms' tumor 1 gene cause isolated steroid resistant nephrotic syndrome and occur in exons 8 and 9. *Pediatr Res* 2006; 59: 325-331.
14. Ciechanowicz A, Brodkiewicz A, Binczak-Kuleta A *et al*. "Treasure your exceptions": recent advances in molecular genetics of glomerular disease. *J Appl Genet* 2008; 49: 93-99.
15. Lowik MM, Groenen PJ, Levchenko EN *et al*. Molecular genetic analysis of podocyte genes in focal segmental glomerulosclerosis—a review. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1291-1304.
16. Benoit G, Machuca E, Antignac C. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1621-1632.
17. Zenker M, Machuca E, Antignac C. Genetics of nephrotic syndrome: new insights into molecules acting at the glomerular filtration barrier. *J Mol Med* 2009; 87: 849-857.
18. Philippe A, Nevo E, Esquivel EL *et al*. Nephtrin mutations can cause childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1871-1878.
19. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM *et al*. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 722-732.
20. Frishberg Y, Rinat C, Megged O *et al*. Mutations in NPHS2 encoding podocin are a prevalent cause of steroid-resistant nephrotic syndrome among Israeli-Arab children. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 400-405.
21. Berdeli A, Mir S, Yavascan O *et al*. NPHS2 (podocin) mutations in Turkish children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2031-2040.
22. 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.
23. Weins A, Kenlan P, Herbert S *et al*. Mutational and biological analysis of alpha-actinin-4 in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3694-3701.
24. Weins A, Schlondorff JS, Nakamura F *et al*. Disease-associated mutant alpha-actinin-4 reveals a mechanism for regulating its F-actin-binding affinity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16080-16085.
25. Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, Takagi M *et al*. The role of podocytes in proteinuria. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12(Suppl 3): S15-S20.
26. Chernin G, Heeringa SF, Gbadegesin R *et al*. Low prevalence of NPHS2 mutations in African American children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1455-1460.
27. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW *et al*. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008; 40: 1175-1184.
28. Sakaeda T, Nakamura T, Okumura K. Pharmacogenetics of drug transporters and its impact on the pharmacotherapy. *Curr Top Med Chem* 2004; 4: 1385-1398.
29. Zhou SF, Di YM, Chan E *et al*. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab* 2008; 9: 738-784.
30. Stavrovskaya AA, Stromskaya TP. Transport proteins of the ABC family and multidrug resistance of tumor cells. *Biochemistry (Mosc)* 2008; 73: 592-604.
31. Funaki S, Takahashi S, Wada N *et al*. Multiple drug-resistant gene 1 in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2008; 50: 159-161.
32. Wang JF, Chou KC. Molecular modeling of cytochrome P450 and drug metabolism. *Curr Drug Metab* 2010; 11: 342-346.
33. Guengerich FP, Rendic S. Update Information on Drug Metabolism Systems-2009, Part I. *Curr Drug Metab* 2010; 11: 1-3.
34. Wasilewska AM, Zoch-Zwierz WM, Pietruczuk M. Expression of P-glycoprotein in lymphocytes of children with nephrotic syndrome treated with glucocorticoids. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 839-844.
35. MacHardy N, Miles PV, Massengill SF *et al*. Management patterns of childhood-onset nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2193-2201.
36. www.podonet.org

## O RIM NA DOENÇA FALCIFORME: NOVAS PERSPECTIVAS

Geraldo Bezerra da Silva Junior  
Alexandre Braga Libório  
Elizabeth De Francesco Daher



### INTRODUÇÃO

A doença falciforme é a enfermidade hematológica hereditária mais comum e apresenta distribuição mundial<sup>1</sup>. Estima-se que 7% da população mundial seja acometida por hemoglobinopatias, das quais a mais importante é a doença falciforme<sup>2</sup>. No Brasil, cerca de 0,1 a 0,3% da população negra é afetada pela doença, e aproximadamente 2 milhões de indivíduos são portadores da hemoglobina S (HbS) – heterozigotos<sup>2</sup>. A prevalência da doença falciforme na população geral do País é de aproximadamente 0,04%<sup>3</sup>. A doença é marcada por crises vaso-oclusivas devido à forma das hemácias, consequente à polimerização da hemoglobina, chamada de hemoglobina S, anemia hemolítica e suscetibilidade aumentada para infecções<sup>2,4</sup>. Diversos órgãos podem ser envolvidos, incluindo alterações no sistema nervoso central, em ossos e articulações, no sistema cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal e renal, o que aumenta a morbimortalidade neste grupo de pacientes<sup>1</sup>. O envolvimento renal na doença falciforme tem sido pouco estudado, sendo marcado principalmente por alterações tubulares e perda de função renal<sup>5</sup>.

### ALTERAÇÕES RENAIS NA DOENÇA FALCIFORME

O acometimento renal na doença falciforme tem sido observado, incluindo uma variedade de distúrbios da função renal e diversas alterações anatômicas, incluindo alterações tubulares, medulares e glomerulares ou uma combinação destas<sup>6</sup>, podendo ser encontradas tanto nos pacientes com anemia falciforme como nos portadores do traço falciforme<sup>1,7,9</sup> e está associado com maior mor-

talidade<sup>10</sup>. Alterações do volume e da densidade da urina foram descritas já no primeiro relato oficial da doença falciforme<sup>11</sup>. Existe uma tendência da HbS a se polimerizar na região da medula renal devido à baixa pressão de oxigênio local, ao baixo pH e à alta osmolaridade, que favorecem a desidratação eritrocitária<sup>7,12,13</sup>. A falcização das hemácias no espaço intracapilar aumenta a viscosidade sanguínea da medula renal e pode provocar trombose das *vasa recta*, manifestando-se como hematúria, devido à ruptura dos vasos, infarto renal e necrose papilar<sup>12</sup>. Estudos recentes sugerem a participação de estresse oxidativo na fisiopatologia da nefropatia da doença falciforme, sendo as espécies reativas de oxigênio e os produtos de suas reações oxidativas potenciais marcadores de gravidade do acometimento renal<sup>14</sup>. A ativação do sistema renina-angiotensina intrarrenal parece contribuir para a fisiopatologia da nefropatia da doença falciforme<sup>15</sup>.

As alterações renais nos portadores do traço falciforme apresentam-se mais tardiamente, de forma mais leve, ou podem mesmo estar ausentes<sup>16</sup>. Mesmo na ausência de doença renal clinicamente aparente, podem ser observados pequenos infartos corticais, depósitos de hemosiderina no epitélio do túbulo contorcido proximal, dilatação e congestão das arteríolas glomerulares e aumento da superfície glomerular, com graus variados de hipertrofia e esclerose glomerular<sup>17,18</sup>. Aumento simétrico do tamanho dos rins é um achado frequente, e distorção do sistema coletor tem sido um achado comum em pielografias<sup>17</sup>. O tamanho renal dos pacientes com doença falciforme costuma estar aumentando, em comparação a controles normais<sup>19</sup>. Necrose papilar também pode ocorrer. A fisiopatologia do acometimento renal na doença falciforme está ilustrada na figura 34.1.



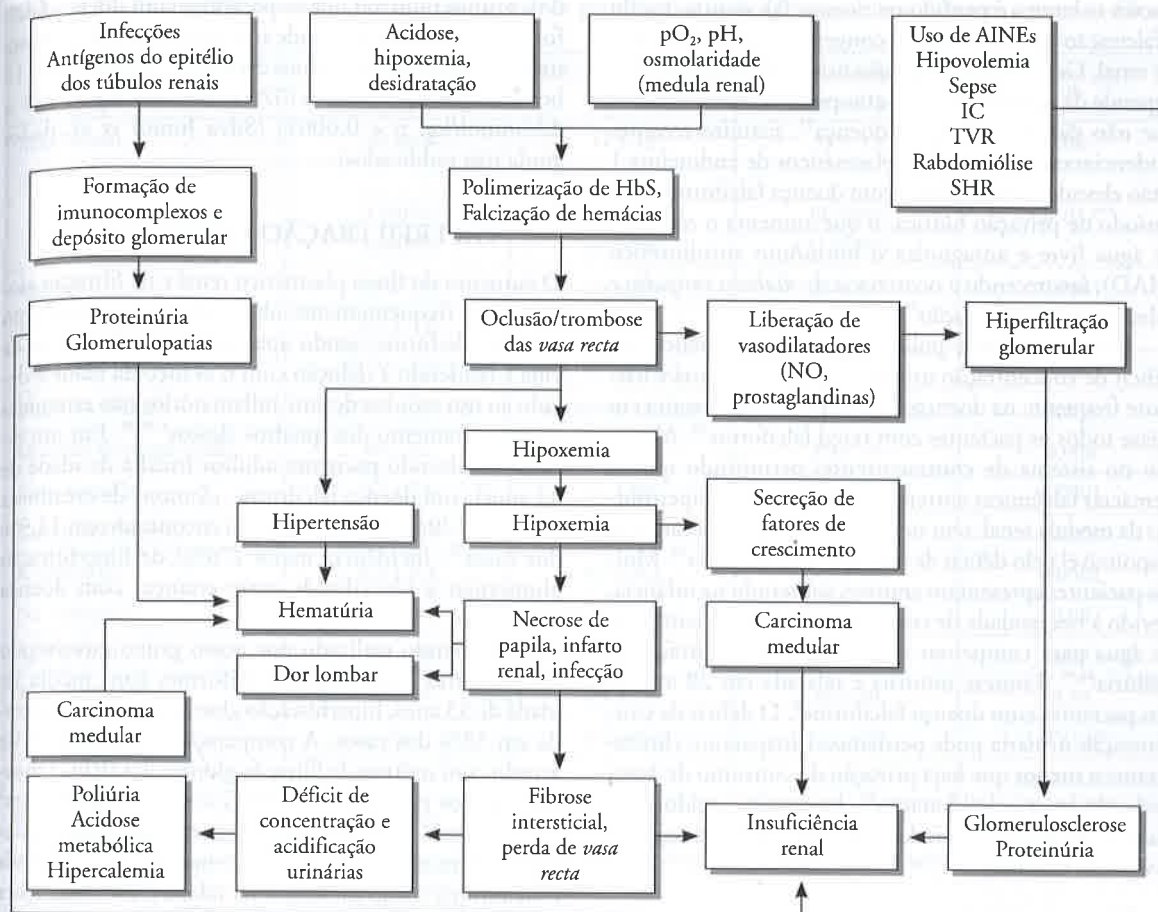


Figura 34.1 – Fisiopatologia do acometimento renal na doença falciforme. IC = insuficiência cardíaca; TVR = trombose de veia renal; SHR = síndrome hepatorenal; NO = óxido nítrico<sup>12,15,60</sup>.

Alterações renais foram observadas em estudos experimentais com ratos modificados geneticamente. Estas alterações apresentaram progressão com a idade e incluíram múltiplos cistos corticais, hiperplasia tubular, nefropatia leve a grave e glomerulonefrite<sup>20</sup>. Existem evidências também em humanos da associação entre a idade e o acometimento renal na doença falciforme<sup>21</sup>.

### ALTERAÇÕES DA CONCENTRAÇÃO URINÁRIA

A inabilidade em concentrar a urina ao máximo (hipostenúria) em resposta à privação de água é um achado precoce da nefropatia falcêmica e tem sido observada após 6 a 12 meses de vida, podendo ser corrigida com a transfusão sanguínea até os 15 anos de idade<sup>15,22,23</sup>. O déficit de concentração urinária é a alteração tubular mais comum na doença falciforme e pode ser observado mesmo nos pacientes com o traço falciforme, sendo a gravidade do defeito dependente dos níveis de HbS<sup>24,25</sup>. A capacidade de diluição urinária é mantida<sup>26</sup>.

Os pacientes com doença falciforme, tipicamente, só conseguem alcançar uma concentração urinária em torno de 400-450mOsm/kg após 8 a 10 horas de privação hídrica, em comparação com indivíduos normais, que conseguem concentrar a urina até aproximadamente 900-1.200mOsm/kg<sup>22,27,28</sup>. Quando comparados aos pacientes com traço falciforme, os pacientes com anemia falciforme apresentam osmolaridade urinária mais baixa<sup>29</sup>. Pacientes com altos níveis de HbF apresentam maior habilidade de concentrar a urina<sup>15</sup>. Em crianças, a osmolaridade máxima da urina pode ser alcançada com múltiplas transfusões sanguíneas<sup>7</sup>. A produção de vasopressina é normal, e o déficit de concentração nesses casos não responde à administração deste hormônio, podendo-se excluir o *diabetes insipidus* como etiologia para esta alteração<sup>15,25</sup>.

A ocorrência de fibrose medular e a destruição permanente dos ductos coletores em humanos e ratos com doença falciforme resultam em déficit de concentração urinária irreversível<sup>30,31</sup>. O gradiente de concentração medular necessário para a reabsorção de sódio pelos

ductos coletores é perdido na doença falciforme devido à falcização das hemácias e à congestão na região medular renal. Geralmente, a diluição urinária é mantida, pois depende da reabsorção de solutos pelos néfrons corticais, que não são afetados nesta doença<sup>25</sup>. Estudos recentes evidenciaram que os níveis plasmáticos de endotelina 1 estão elevados em pacientes com doença falciforme após período de privação hídrica, o que aumenta o *clearance* de água livre e antagoniza o hormônio antidiurético (HAD), favorecendo a ocorrência de *diabetes insipidus* e subsequente desidratação<sup>32</sup>.

Pode-se observar poliúria como consequência do déficit de concentração urinária<sup>12</sup>. A hipostenúria é bastante frequente na doença falciforme, sendo descrita em quase todos os pacientes com traço falciforme<sup>33</sup>. Alteração no sistema de contracorrente, permitindo que as hemácias falcêmicas entrem nas porções mais hipertônicas da medula renal, tem sido proposta como mecanismo responsável pelo déficit de concentração urinária<sup>22</sup>. Muitos pacientes apresentam enurese, sobretudo na infância, devido à necessidade de consumo de grande quantidade de água para compensar o defeito de concentração, e poliúria<sup>34,35</sup>. Enurese noturna é relatada em 28 a 37% dos pacientes com doença falciforme<sup>8</sup>. O déficit de concentração urinária pode permanecer inaparente clinicamente, a menos que haja privação do consumo de água, podendo levar à desidratação<sup>25</sup>. Isostenúria, acidose tubular renal distal e déficit de excreção de potássio sugerem disfunção medular<sup>33</sup>.

## DÉFICIT DE ACIDIFICAÇÃO URINÁRIA

A capacidade de acidificação urinária também é afetada na doença falciforme, resultando provavelmente de uma forma incompleta de acidose tubular distal atribuída à habilidade reduzida do ducto coletor de manter o gradiente de hidrogênio<sup>6,36,37</sup>. A acidificação da urina pelo néfron distal depende da manutenção de um alto gradiente de prótons entre o túbulo e o lúmen, processo dependente de energia que se encontra comprometido devido à isquemia medular<sup>24,26</sup>.

Tem sido descrita uma forma incompleta de acidose tubular renal na doença falciforme, com a ocorrência de acidose metabólica hiperclorêmica e hipercalemia<sup>23</sup>. Na maioria dos casos, a acidose não é aparente, a menos que haja insuficiência renal associada<sup>6,25</sup>. O déficit de acidificação é menos frequente que o de concentração urinária, porque a excreção de ácidos é regulada principalmente nos seguimentos corticais do ducto coletor e, como o defeito na doença falciforme ocorre nos seguimentos papilares mais profundos, os mecanismos de acidificação urinária são pouco afetados<sup>25</sup>.

Em estudo prospectivo realizado pelo nosso grupo de estudo, foram realizados testes de concentração e acidificação urinárias em 18 pacientes com doença falciforme, sendo os resultados comparados com um grupo controle de 8 indivíduos saudáveis. Foi observado déficit de acidificação urinária em 22% dos pacientes e déficit de concentração urinária em 100%. A comparação dos

dois grupos mostrou que os pacientes com doença falciforme tinham osmolaridade urinária significativamente mais baixa que os indivíduos do grupo controle, após 12 horas de privação hídrica ( $370 \pm 38 \text{ mmol/kg}$  vs.  $741 \pm 222 \text{ mmol/kg}$ ,  $p < 0,0001$ ) (Silva Junior *et al*, dados ainda não publicados).

## HIPERFILTRAÇÃO GLOMERULAR

O aumento do fluxo plasmático renal e da filtração glomerular é frequentemente observado em crianças com doença falciforme, sendo aparente já aos 13 meses de vida e tendendo à redução com o avanço da idade e devido ao uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides para o tratamento dos quadros algícos<sup>1,38,39</sup>. Em um estudo envolvendo pacientes adultos (média de idade de 42 anos) com doença falciforme, *clearance* de creatinina acima de  $120 \text{ mL/min/1,73m}^2$  foi encontrado em 14,9% dos casos<sup>40</sup>. Incidência maior (76%) de hiperfiltração glomerular é identificada entre crianças com doença falciforme<sup>41</sup>.

Em estudo realizado por nosso grupo envolvendo 98 pacientes com doença falciforme, com média de idade de 33 anos, hiperfiltração glomerular foi encontrada em 53% dos casos. A comparação dos pacientes de acordo com o ritmo de filtração glomerular (RFG) mostrou que os pacientes com  $\text{RFG} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  tinham idade mais avançada, menores níveis de hematócrito, hemoglobina e plaquetas e maiores níveis de ureia e creatinina, como mostrado na tabela 34.1. Alterações urinárias (leucocitúria e proteinúria) foram mais frequentes nos pacientes com RFG reduzida. Os pacientes com hiperfiltração glomerular ( $\text{RFG} > 120 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) eram mais jovens, tinham maiores níveis de hematócrito, hemoglobina e plaquetas e menores níveis de ureia e creatinina, bem como menor frequência de alterações urinárias (Silva Junior *et al*, dados ainda não publicados).

A hiperfiltração está envolvida na patogênese da doença glomerular e da insuficiência renal na doença falciforme<sup>26</sup>. O aumento do fluxo plasmático renal é estimulado pela produção de prostaglandinas, liberadas em resposta à isquemia medular, e pela síntese aumentada de óxido nítrico (NO), levando à hiperfiltração glomerular<sup>28</sup>. O tratamento com indometacina mostrou redução significativa da filtração glomerular em pacientes com doença falciforme, o que não ocorreu em indivíduos normais, evidenciando a participação das prostaglandinas na patogênese da hiperfiltração glomerular na doença falciforme<sup>7</sup>. O sistema caliceína-cinina parece estar envolvido na patogênese da hiperfiltração glomerular. A produção de bradicininas pode contribuir para a vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo glomerular<sup>42</sup>. A excreção urinária de caliceína foi medida em um estudo envolvendo 73 crianças com doença falciforme e mostrou correlação significativa com a albuminúria<sup>43</sup>. A anemia também contribui para o aumento do RFG e do fluxo plasmático renal. Com a idade, há redução progressiva do RFG e insuficiência renal, que é causada frequente de óbito em pacientes acima de 40 anos<sup>35</sup>.

Tabela 34.1 – Comparação dos dados clínicos e laboratoriais de portadores de doença falciforme de acordo com o ritmo de filtração glomerular (RFG).

	RFG < 60mL/min (n = 5)	RFG > 120mL/min (n = 52)	RFG Normal (n = 41)	P
Idade (anos)	49 ± 12	31 ± 10	35 ± 15	0,007
Sexo				
Masculino	3 (60%)	18 (34%)	20 (48%)	1,0*/0,2**
Feminino	2 (40%)	34 (66%)	21 (52%)	
Ht (%)	18 ± 2,6	26 ± 3,6	23 ± 4,9	0,0001
Hb (g/dL)	6,5 ± 1,0	8,6 ± 1,2	8,2 ± 1,6	0,005
Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	7975 ± 1814	11697 ± 7921	9912 ± 5229	0,28
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	222500 ± 83556	413078 ± 131799	347352 ± 152592	0,004
Glicemia de jejum (g/dL)	89 ± 12	82 ± 8,5	79 ± 11	0,006
Ureia (mg/dL)	87 ± 74	17 ± 9,8	27 ± 17	0,0001
Creatinina (mg/dL)	2,6 ± 1,2	0,5 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,0001
K <sup>+</sup> (mEq/L)	4,3 ± 0,4	4,6 ± 0,3	5,3 ± 0,4	0,0001
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	138 ± 5,6	137 ± 2,5	136 ± 2,0	0,08
AST (IU/L)	66 ± 36	41 ± 22	40 ± 20	0,04
ALT (IU/L)	42 ± 19	29 ± 28	26 ± 20	0,38
Hematúria	0	2 (3,8%)	1 (2,4%)	1,0*/1,0**
Leucocitúria	2 (40%)	1 (1,9%)	1 (2,4%)	0,02*/1,0**
Proteinúria	2 (40%)	1 (1,9%)	0	0,02*/1,0**

Ht = hematócrito; Hb = hemoglobina; K<sup>+</sup> = potássio; Na<sup>+</sup> = sódio; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase.

\* Comparação entre RFG < 60mL/min e RFG normal.

\*\* Comparação entre RFG > 120mL/min e RFG normal.

ANOVA e teste de Fisher. Significante p < 0,05.

Existe evidência de hipersecreção de creatinina pelo túbulo proximal na doença falciforme<sup>44</sup>, o que pode dificultar o diagnóstico de hiperfiltração glomerular e de insuficiência renal. O achado de níveis extremamente baixos de creatinina e hiperfiltração glomerular são comuns em pacientes jovens com doença falciforme<sup>33</sup>. A hiperfiltração glomerular e a disfunção tubular estão possivelmente associadas à anemia e à sensibilidade aumentada às prostaglandinas. Observa-se uma correlação positiva entre a hiperfiltração glomerular e a albuminúria na doença falciforme<sup>25</sup>.

## DOENÇAS GLOMERULARES

O acometimento glomerular na doença falciforme manifesta-se geralmente por edema, albuminúria e níveis normais de complemento<sup>35</sup>. Aproximadamente 1/4 dos pacientes adultos apresentam pelo menos 1+ de proteinúria, e 7% têm aumento dos níveis de creatinina<sup>45</sup>. Proteinúria tem sido relatada em 15 a 40% dos pacientes com doença falciforme, sendo fatores de risco idade avançada e baixos níveis de hemoglobina<sup>15,21,23,41,46-48</sup>. Incidência de albuminúria de até 80% tem sido descrita na doença falciforme<sup>49</sup>. Existe uma tendência ao aumen-

to da incidência de proteinúria e glomerulopatias na doença falciforme com a idade<sup>8,38,47</sup>. Fatores associados à proteinúria incluem concentração de hemoglobina, volume corpuscular médio alto e leucocitose<sup>38</sup>. Associação entre albuminúria e os níveis de cistatina C foi observada em um estudo envolvendo 165 pacientes com doença falciforme, em que 72% dos pacientes com proteinúria tinham cistatina C elevada<sup>49</sup>.

Microalbuminúria é mais frequente nos pacientes com anemia falciforme, em comparação aos portadores do traço falciforme<sup>29</sup>. Prevalência maior foi observada em um estudo com 300 pacientes acompanhados nos Estados Unidos, onde foram encontradas taxas aumentadas de albuminúria em 68% dos casos<sup>50</sup>. O prognóstico dos pacientes com proteinúria é ruim, e cerca de 2/3 evoluem para insuficiência renal crônica<sup>35,50</sup>. A albuminúria é um marcador sensível de doença glomerular nestes pacientes e precede o desenvolvimento de insuficiência renal<sup>50</sup>.

A ocorrência de hematúria pode ser resultado de glomerulonefrite pós-infecciosa. Síndrome nefrótica é relatada em torno de 20 a 40% dos casos, já tendo sido documentada em adolescentes e adultos com doença falciforme<sup>1,25,33,46</sup>. A etiopatogenia deste tipo de glomerulopatia pode estar relacionada ao depósito de comple-



xos imunes, tendo em vista o achado histológico de glomerulonefrite membranoproliferativa em alguns casos<sup>7</sup>. Agregados de células falciformes também estão envolvidos na etiopatogenia da doença glomerular aguda, podendo distender os capilares glomerulares e arteríolas aferentes e eferentes<sup>35</sup>. A isquemia tecidual pode ter um papel importante na fisiopatologia das doenças glomerulares da doença falciforme<sup>51</sup>. Parece ainda haver relação com a idade, sendo mais comum na idade adulta, e evolui mais frequentemente com perda de função renal que glomerulopatias de outras causas. Observa-se o desenvolvimento de doença renal crônica em torno de 20% dos casos<sup>25</sup>. Existe ainda associação entre a ocorrência de síndrome torácica aguda e o desenvolvimento de glomerulopatias<sup>51</sup>.

Os achados histológicos já descritos incluem glomerulomegalia, glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), incluindo a variante colapsante, glomerulopatia imuno-tactoide, glomerulopatia microangiopática trombótica, nefropatia por imunocomplexos, glomerulonefrite membranoproliferativa e amiloidose<sup>52-57</sup>, conforme mostrado nas figuras 34.2 a 34.7. Em estudo de biópsias renais na doença falciforme realizado na França, a GESF foi o padrão mais frequente (39%), seguido de glomerulonefrite membranoproliferativa (28%), glomerulopatia microangiopática trombótica (17%) e glomerulopatia específica da doença falciforme (17%)<sup>51</sup>. Os subtipos histológicos encontrados na GESF associada à doença falciforme incluem a variante peri-hilar, *tip lesion* e a forma não especificada. A glomerulopatia microangiopática trombótica é caracterizada por espessamento das paredes capilares, resultando no estreitamento ou na obliteração dos lumens com replicação da membrana basal, focos de mesangiólise e trombos nos capilares glomerulares<sup>51</sup>. A doença glomerular específica da doença falciforme consiste no achado de hipertrofia glomerular, com glomérulos aumentados e capilares dilatados e congestos, sem os achados típicos de GESF, lesões membranoproliferativas ou microangiopáticas<sup>51</sup>.

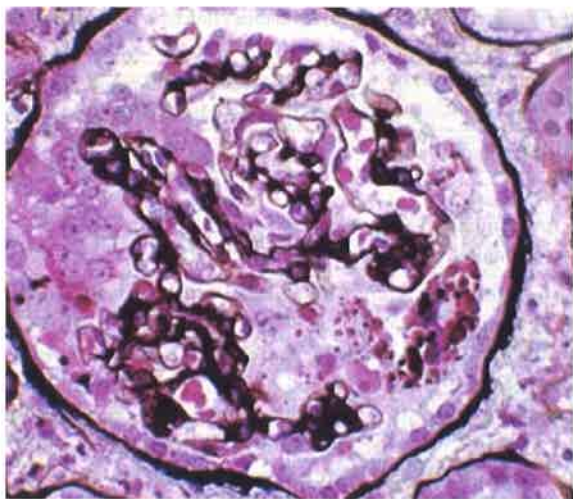


Figura 34.3 – Glomerulosclerose segmentar e focal, forma colapsante, associada à doença falciforme, caracterizada por hiper celularidade mesangial, resultando em colapso dos capilares glomerulares. Imagem reproduzida com permissão de Ramidi *et al*<sup>57</sup>.

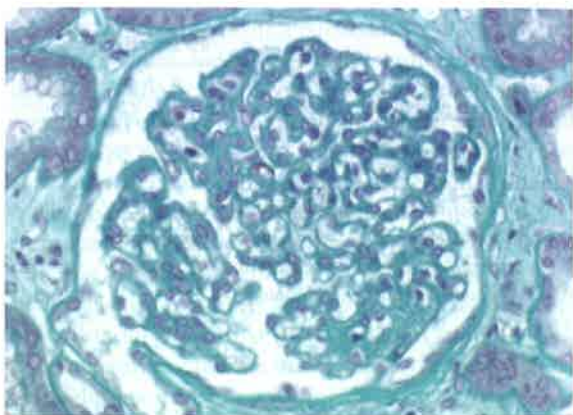


Figura 34.4 – Microangiopatia trombótica associada à doença falciforme, caracterizada por espessamento da parede capilar e células endoteliais túrgidas, sem trombos visíveis. Imagem reproduzida de Maigne *et al*<sup>51</sup>, com permissão de Wolters Kluwer Health.

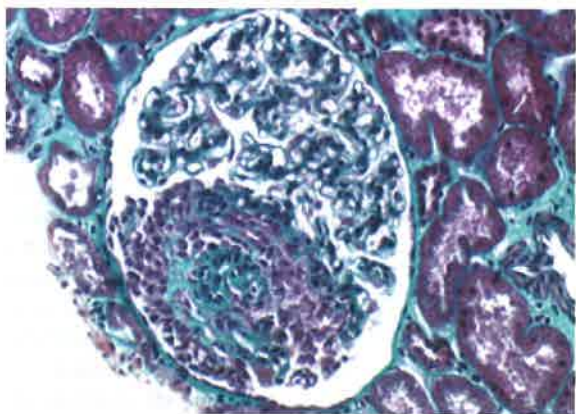


Figura 34.2 – Glomerulosclerose segmentar e focal associada à doença falciforme, mostrando a variante não específica, com área de fibrose circunscrita por numerosos podócitos (trícromico de Masson). Imagem reproduzida de Maigne *et al*<sup>51</sup>, com permissão de Wolters Kluwer Health.

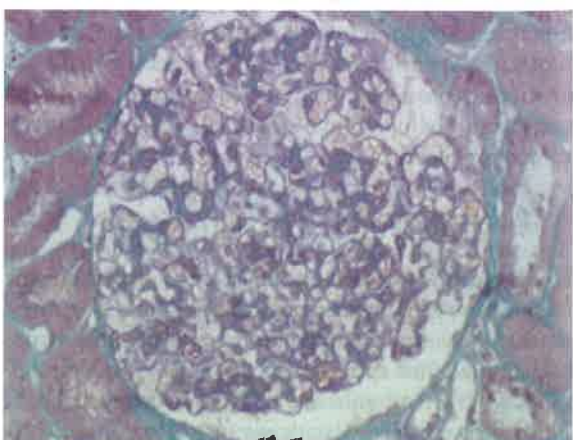


Figura 34.5 – Glomerulopatia específica da doença falciforme, mostrando glomérulo hipertrófico, com capilares distendidos por numerosas hemácias (trícromico de Masson). Imagem reproduzida de Maigne *et al*<sup>51</sup>, com permissão de Wolters Kluwer Health.



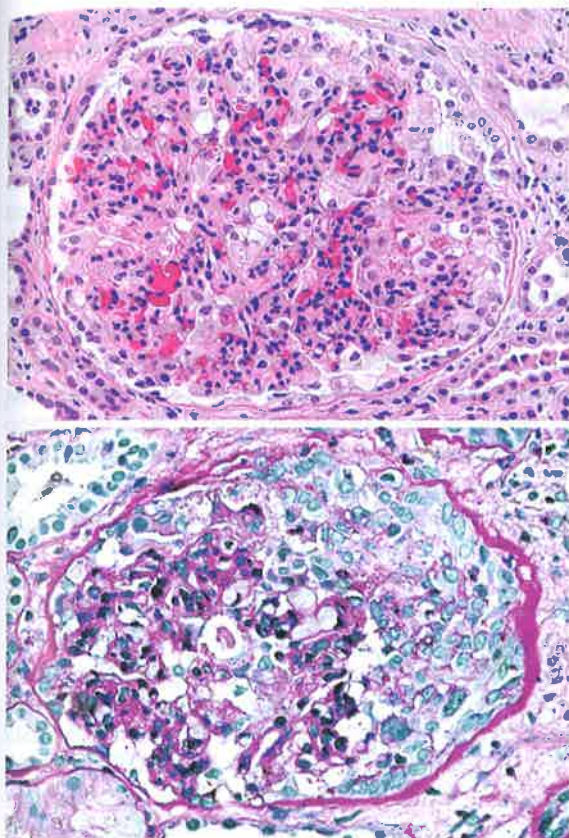


Figura 34.6 – Glomerulonefrite membranoproliferativa associada à doença falciforme mostrando glomérulo com hipercelularidade endocapilar difusa e acentuação lobular, à esquerda (hematoxilina-cosina, 250×), crescentes celulares, à direita (ácido periódico de Schiff, 250×). Imagem reproduzida de Zar *et al*<sup>56</sup>, com permissão da *Iranian Society of Nephrology*.

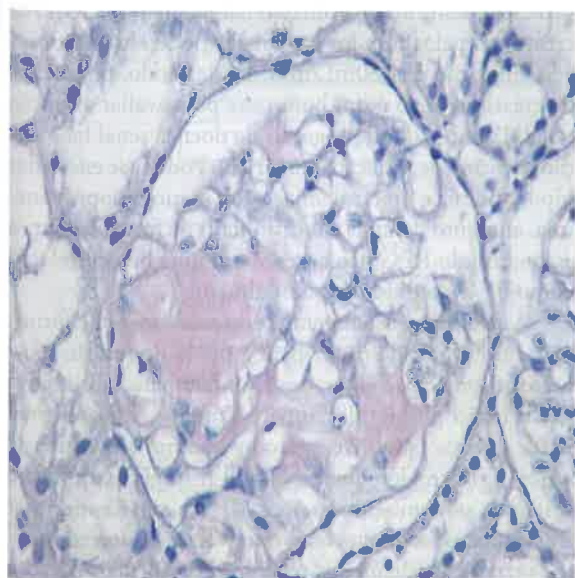


Figura 34.7 – Amiloidose renal associada à doença falciforme mostrando depósitos amorfos no glomérulo (vermelho-Congo, 40×). Imagem reproduzida de Simsek *et al*<sup>55</sup>, com permissão de Springer.

Foram evidenciados depósitos de IgM e C3 nos casos de GSEF, IgG, IgM, IgA, C3 e C1q nos casos de glomerulonefrite membranoproliferativa, IgM e IgG em casos de glomerulopatia microangiopática trombótica e ausência de depósitos nos casos de glomerulopatia específica da doença falciforme<sup>8,51</sup>. A glomerulosclerose segmentar e focal é o padrão histológico mais comum na doença falciforme e está intimamente associada à hipertrofia glomerular<sup>25</sup>. Pode-se observar dilatação dos glomérulos (hipertrofia glomerular), com hiperplasticidade e lobulação dos tufo glomerulares, semelhante ao observado nas glomerulonefrites proliferativas. Duplicação da membrana basal e proliferação mesangial podem ocorrer e aumentam com o progredir da idade. Em pacientes de mais idade pode-se também observar fibrose progressiva, parcial ou completa<sup>35</sup>. A biópsia renal pode ainda revelar depósitos de hemossiderina, áreas de hemorragia e necrose focais, infiltrado inflamatório intersticial, edema, fibrose e atrofia tubular e infartos papilares<sup>28</sup>. A microscopia eletrônica evidencia em alguns casos a presença de depósitos elétron-densos que representam complexos de ferro nas estruturas lisossômicas nos glomérulos, sobretudo na região mesangial<sup>7</sup>.

Em doença mais avançada pode ser encontrado um padrão histológico semelhante à glomerulonefrite membranoproliferativa<sup>58</sup>. O aumento do tamanho glomerular pode ser resultado do aumento da filtração glomerular e do fluxo plasmático renal encontrado em crianças com doença falciforme. O dano glomerular é comum nestes pacientes na idade adulta e está associado a albuminúria e insuficiência renal progressiva<sup>1</sup>. Microalbuminúria é descrita em 46% das crianças entre 10 e 18 anos com doença falciforme<sup>59</sup>.

## INSUFICIÊNCIA RENAL

A ocorrência de insuficiência renal é descrita em 5 a 18% de todos os pacientes com doença falciforme e está associada com maior mortalidade<sup>60,61</sup>. Lesão renal aguda (LRA) tem sido observada menos frequentemente que a doença renal crônica (DRC), como resultado de hipovolemia, sepse, síndrome hepatorenal, insuficiência cardíaca, trombose de veia renal e rabdomiólise, costumando haver recuperação completa da função renal com tratamento adequado<sup>5,23</sup>. Desidratação, a causa mais importante de LRA na doença falciforme, foi observada em 4,6% dos pacientes com doença falciforme admitidos em serviços de emergência dos Estados Unidos<sup>62</sup> e pode ser consequência de déficit de concentração urinária em situações de privação de água. A incidência de LRA nos episódios vaso-oclusivos é baixa, tendo sido observada em 4,3% de 254 episódios agudos em 161 pacientes acompanhados na França, sendo maior na síndrome torácica aguda<sup>61</sup>. LRA também é observada no quadro de falência de múltiplos órgãos, envolvendo pulmões, fígado e rins, associado a crises algicas graves<sup>7</sup>.

Fibrose intersticial devido a múltiplos infartos renais pode levar ao desenvolvimento de DRC, que é relatada

em torno de 4 a 30% dos adultos com doença falciforme, sendo um fator que contribui para a mortalidade em muitos casos<sup>1,33,63,64</sup>. A produção de endotelina 1, estimulada pela hipóxia glomerular, parece ter um papel na patogênese da insuficiência renal da doença falciforme<sup>28</sup>. Existe influência genética no desenvolvimento de insuficiência renal na doença falciforme. Foi observada que a prevalência do haplótipo da República Africana Central é maior nos pacientes com insuficiência renal<sup>15</sup>.

DRC é geralmente diagnosticada nos pacientes com idade entre 30 e 40 anos e está associada com menor sobrevida<sup>15,23,63</sup>. Em estudo recente realizado no Rio de Janeiro, 4,3% dos pacientes internados com doença falciforme apresentavam doença renal crônica<sup>65</sup>. Em estudos com pacientes ambulatoriais com doença falciforme, a prevalência de DRC varia de 5,9% e 22,5%, respectivamente<sup>46,66</sup>. Incidência menor de DRC foi observada em pacientes do Senegal, onde foi identificada em 2,6% de 229 adultos com anemia falciforme<sup>67</sup>.

As principais manifestações incluem hipertensão arterial sistêmica, proteinúria e piora da anemia. Novos marcadores de função renal são promissores para a detecção precoce da perda de função renal, incluindo cistatina C e marcadores de dano tubular – aumento da  $\beta_2$ -microglobulina sérica, aumento da concentração urinária de N-acetilglicosaminidase ou endotelina 1<sup>1</sup>. História de crises vaso-oclusivas, úlceras de membros inferiores, osteonecrose, retinopatia, proteinúria, hematuria, hipertensão e anemia grave foram identificadas como fatores preditores de insuficiência renal na doença falciforme<sup>25,60</sup>. Em estudo recente realizado na Nigéria, 50% dos pacientes com proteinúria apresentavam DRC<sup>48</sup>. A sobrevida média dos pacientes com DRC e doença falciforme é estimada em torno de 4 anos, mesmo com tratamento dialítico<sup>6</sup>.

## HEMATÚRIA

Hematuria é uma das manifestações mais comuns na doença falciforme, sendo macroscópica em muitos casos<sup>6,25</sup>. É a alteração renal mais comum nos portadores do traço falciforme<sup>68</sup>. Estima-se que 3 a 4% dos pacientes com traço falciforme apresentam pelo menos um episódio de hematuria durante a vida<sup>16</sup>. Prevalência maior (8,5%) foi relatada recentemente em uma coorte de pacientes com doença falciforme na Arábia Saudita<sup>46</sup>. Quando persistente, ou seja, vários episódios repetidos, pode representar a chamada “crise falcêmica renal”<sup>25</sup>. Podendo originar-se em um ou ambos os rins, como resultado de necrose papilar ou microtromboses nos capilares peritubulares, estando também associada à ocorrência de infecções<sup>6,23,25,69</sup>. A hematuria deve ser considerada consequência da doença falciforme após excluir outras causas, como infecções do trato urinário, neoplasias, malformações vasculares, vasculites, glomerulopatias e alterações da coagulação<sup>16,68</sup>.

Em torno de 80% dos casos a hematuria origina-se do rim esquerdo, provavelmente devido à maior pressão

na veia renal esquerda, causada pela compressão pelos vasos adjacentes, fenômeno *nutcracker-like*<sup>16,25,28</sup>. Hematuria pode ainda, raramente, ocorrer como resultado de reação transfusional tardia<sup>23</sup>. Esta complicação pode ser observada em qualquer idade e é mais frequente em pacientes com o traço falciforme – HbAS<sup>25</sup>.

## DIAGNÓSTICO

A suspeita diagnóstica de doença falciforme deve ser levantada em todo paciente de origem racial compatível com anemia hemolítica<sup>70</sup>. Geralmente, observa-se anemia normocítica ou microcítica, com reticulocitose, aumento dos níveis de desidrogenaselática e aminotransaminases<sup>33</sup>. A detecção de portadores da doença no Brasil melhorou com a introdução rotineira da pesquisa de hemoglobinas no teste de triagem neonatal em 2001<sup>71</sup>.

O diagnóstico pode ser confirmado por meio de eletroforese ou cromatografia de hemoglobina em preparado de hemolisado de sangue periférico<sup>13</sup>. A hemoglobina predominante é a HbS. A hemoglobina fetal (HbF) está presente em concentrações variadas, e a hemoglobina A2 é normal<sup>1</sup>. Não há nestes pacientes a hemoglobina A. O rastreamento diagnóstico da doença falciforme reduziu de maneira importante a morbidade e mortalidade, tendo sido introduzido nos Estados Unidos na década de 1970. Quando o diagnóstico é confirmado, deve-se investigar o envolvimento de diversos órgãos e sistemas em risco de acometimento<sup>23</sup>, incluindo testes de função renal.

O quadro laboratorial das alterações renais traduz-se na urina por redução da densidade urinária, proteinúria, hematuria, cilindrúria e aumento do *clearance* de creatinina. O aumento do *clearance* de creatinina deve-se principalmente ao hiperfluxo renal e à maior secreção de creatinina pelos túbulos proximais, podendo atingir níveis em torno de 160mL/min. Deste modo, o *clearance* de creatinina não é um bom teste para avaliar a função renal. Porém, com o progredir da doença renal há redução do ritmo de filtração glomerular. Podem-se encontrar hiponatremia e hipercalemia, assim como hipoproteïnemia, aumento de ureia e creatinina<sup>35</sup>. As fórmulas para a estimativa do RFG não apresentam uma boa correlação com o RFG medido laboratorialmente<sup>41</sup>.

A creatinina, usualmente baixa na doença falciforme, não é um bom marcador para a perda de função renal neste grupo de pacientes, e as fórmulas para a estimativa da filtração glomerular superestimam a função renal nesta doença<sup>15</sup>. Outros métodos, como a cistatina C sérica,  $\beta_2$ -microglobulina e N-acetil- $\beta$ -D-glicosaminidase urinárias, podem ser mais úteis<sup>28,40,49,72</sup>, mas são necessários outros estudos para estabelecer quais os procedimentos mais bem adequados para a detecção mais precoce do envolvimento renal na doença falciforme. Em um estudo envolvendo 87 pacientes com doença falciforme, os níveis de cistatina C, N-acetil- $\beta$ -D-glicosaminidase e  $\beta_2$ -microglobulina estavam aumentados em 32,1%,



74,7% e 70,5%, respectivamente, enquanto os níveis de creatinina estavam elevados em apenas 6,8% dos casos<sup>40</sup>. Os níveis de cistatina C parecem ter correlação com a proteinúria na doença falciforme e podem estar elevados mesmo nos pacientes com creatinina normal<sup>25,49</sup>. A excreção urinária de endotelina I está associada com defeitos de concentração urinária e microalbuminúria, podendo este ser um marcador importante do envolvimento renal na doença falciforme<sup>32</sup>.

Os exames de imagem frequentemente revelam cistos calcificais, necrose papilar e esclerose cortical. Cabe ressaltar que para a utilização de contraste deve-se diluir previamente a HbS dos pacientes com transfusões simples ou eritrocitaférese. As imagens costumam ser normais na infância. A tomografia computadorizada e a ultrasonografia podem ser úteis na investigação da necrose de papila, bem como a urografia excretora, mas deve-se sempre avaliar o risco-benefício do uso de contrastes iodados<sup>68,73</sup>. A ultrasonografia revela aumento de ecogenicidade difusa em torno de 7% dos casos e restrita à medula renal em 3%<sup>19</sup>. Aumento de ecogenicidade pode estar associado à presença de glomerulopatias<sup>51</sup>. Nos adultos jovens, foi verificado rins aumentados e em indivíduos com mais de 40 anos os rins podem apresentar-se atrofiados<sup>35</sup>. Foi demonstrado que os índices de resistividade e pulsatilidade na ultrasonografia com Doppler podem ser usados como marcadores precoces de altera-

ções renovasculares na doença falciforme<sup>74</sup>. Estudos experimentais mostram que a ultrasonografia é uma ferramenta potente para a avaliação de alterações vasculares e fenômenos vaso-oclusivos na doença falciforme<sup>75</sup>.

Biópsia renal deve ser considerada nos casos de proteinúria nefrótica, na suspeita de glomerulopatias e nos casos de perda rápida de função renal sem motivo aparente. Nos casos de hematúria isolada na doença falciforme não está indicada a biópsia<sup>76</sup>.

## TRATAMENTO

O tratamento da doença falciforme inclui medidas preventivas de algumas complicações e três tratamentos principais: transfusão sanguínea crônica, hidroxiureia e transplante de medula óssea<sup>1</sup>. O acompanhamento ambulatorial dos pacientes visa à avaliação periódica dos diversos órgãos e sistemas, de maneira a detectar precocemente quaisquer alterações e orientar o paciente e seus familiares sobre a doença<sup>71</sup>.

As diversas intervenções terapêuticas e os locais onde agem na fisiopatologia da doença estão ilustradas na figura 34.8.

Como os eventos vaso-oclusivos podem ser precipitados por infecção, febre, desidratação, acidose, hipoxemia e exposição ao frio, medidas para prevenir estes eventos são importantes no manejo dos pacientes com

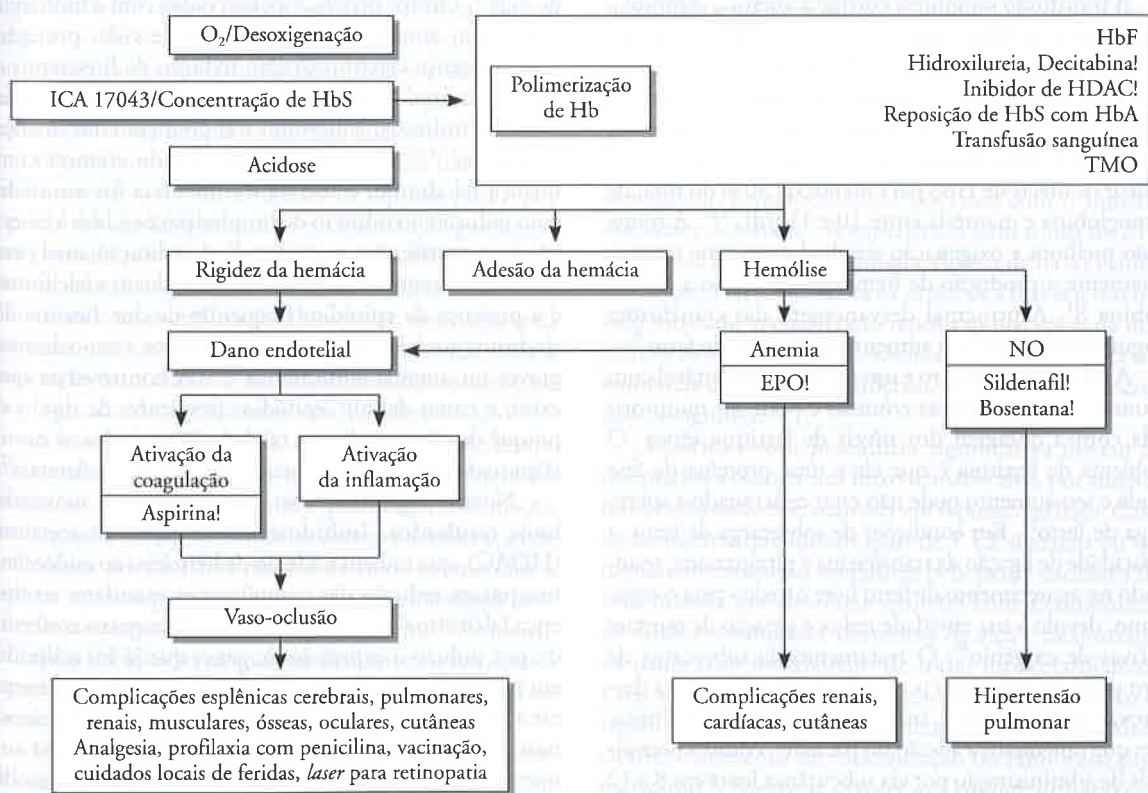


Figura 34.8 – Local de ação na cascata fisiopatológica da doença falciforme de diversas intervenções terapêuticas. ICA-17043 = inibidores de canais de Gardo, senicapoc; inibidor de HDAC = inibidor de histona deacetilase; TMO = transplante de medula óssea; NO = óxido nítrico; EPO = eritropoietina. Adaptado de Sauntharajah e Vichinsky<sup>23</sup>.

doença falciforme. O tratamento das crises álgicas deve ser feito com hidratação e analgesia, podendo-se utilizar dipirona, paracetamol, derivados opioides ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), sempre levando em consideração que estes últimos devem ser usados com cautela por causa do comprometimento renal<sup>77</sup>. Hidratação adequada é extremamente importante, especialmente nos estados febris.

Como a doença pneumocócica é bastante prevalente na infância, a profilaxia com penicilina e a vacinação são indicadas. Profilaxia com penicilina tem sido proposta para crianças com doença falciforme, com bons resultados em alguns estudos<sup>23</sup>. Em nosso meio, a profilaxia é indicada com penicilina G benzatina a cada 21 dias<sup>71</sup>. A antibioticoprofilaxia e a vacinação contra pneumococo, meningococo e *Haemophilus influenzae* têm diminuído consideravelmente a frequência de infecções e a mortalidade na doença falciforme<sup>77</sup>.

Uma das medidas mais eficazes no manejo da doença falciforme é a transfusão sanguínea, mas, como não é um procedimento isento de riscos, deve-se ter cautela ao indicá-lo<sup>78</sup>. Os princípios básicos para a transfusão na doença falciforme são: transfundir precocemente nos eventos agudos, evitar a hiperviscosidade sanguínea e sobrecarga de volume, utilizar exsanguineotransfusão nos pacientes com níveis elevados de hemoglobina, monitorizar os níveis de ferro e fornecer terapia quelante de ferro adequada<sup>79</sup>.

A transfusão sanguínea corrige a anemia, diminui a percentagem de HbS, suprime a síntese de HbS, melhora a capacidade de oxigenação do sangue e reduz a ocorrência de hemólise<sup>13,80</sup>, estando indicada nos casos de anemia grave, dano orgânico progressivo ou recorrente, cirurgia e eventos vaso-oclusivos graves. O objetivo é reduzir os níveis de HbS para menos de 30% do total de hemoglobina e mantê-la entre 10 e 11g/dL<sup>23,80</sup>. A transfusão melhora a oxigenação tecidual e suprime temporariamente a produção de hemácias contendo a hemoglobina S<sup>1</sup>. A principal desvantagem das transfusões sanguíneas crônicas é o aumento dos níveis de ferro<sup>78</sup>.

A sobrecarga de ferro é um problema inevitável com as transfusões sanguíneas crônicas e pode ser monitorizada com a dosagem dos níveis de ferritina sérica. O problema da ferritina é que ela é uma proteína de fase aguda e seu aumento pode não estar relacionado à sobrecarga de ferro<sup>78</sup>. Em condições de sobrecarga de ferro, a capacidade de ligação da transferrina é ultrapassada, resultando no aparecimento de ferro livre é tóxico para o organismo, devido à sua atividade redox e geração de espécies reativas de oxigênio<sup>80</sup>. O tratamento da sobrecarga de ferro pode ser feito com o uso de quelantes, como a desferroxamina (Desferal<sup>®</sup>), mas seu uso tem algumas limitações que dificultam a adesão do paciente, como a necessidade de administração por via subcutânea lenta em 8 a 12 horas de 5 a 7 dias<sup>80</sup>. O tratamento com quelantes de ferro é indicado quando os níveis de ferro estão elevados (ferritina > 2.000ng/dL), geralmente no paciente com história de mais de um ano de transfusões mensais<sup>23</sup>.

O uso de medicamentos que estimulam a produção de hemoglobina F é benéfico na doença falciforme. Esta estratégia terapêutica é baseada na observação de que no período neonatal a expressão clínica do gene da HbS é inibida pela presença da HbF. A hidroxiureia, uma droga citotóxica sem efeito na metilação do DNA, aumenta a produção de HbF e está associada com maior sobrevivência<sup>23,77,81</sup>. Esta droga impede a maturação dos precursores eritroides, resultando no recrutamento de progenitores eritroides com maior capacidade de síntese de HbF, e tem ainda um possível efeito de "reprogramar" a síntese de hemoglobina nos progenitores eritroides<sup>1</sup>. A dose inicial de hidroxiureia deve ser de 10mg/kg/dia, podendo ser aumentada até 30mg/kg/dia em crianças, e de 500mg/dia nos adultos, com dose máxima de 1g/dia<sup>82</sup>, com cuidado em manter uma contagem de neutrófilos acima de 2.000mm<sup>3</sup><sup>23</sup>. Os principais efeitos colaterais são a supressão medular e a toxicidade hepática, mas não são muito frequentes<sup>82,83</sup>. Não se tem descrito toxicidade renal devido à hidroxiureia, mas a dose deve ser ajustada nos casos de insuficiência renal, pois sua excreção é predominantemente renal<sup>84</sup>.

Os benefícios observados com o uso de hidroxiureia incluem redução dos episódios vaso-oclusivos, de crises álgicas, maior intervalo entre os episódios de dor, menos episódios de síndrome torácica aguda, redução da necessidade de transfusão sanguínea e de hospitalização<sup>13,23,85</sup>, além de evidências inequívocas de melhora na qualidade de vida<sup>86</sup>. Outros benefícios observados com a hidroxiureia foram aumento da expectativa de vida, proteção contra doença cerebrovascular, redução da hipoxemia e da proteinúria<sup>87-91</sup>. Acredita-se que a hidroxiureia ainda é pouco utilizada, sobretudo nas crianças com doença falciforme<sup>13,83,92</sup>. Em estudos envolvendo crianças com doença falciforme, o uso da hidroxiureia foi associado com redução no número de hospitalizações, idas à emergência e transfusões sanguíneas<sup>81</sup>. A indicação atual para o início da terapia com hidroxiureia na doença falciforme é a presença de episódios frequentes de dor, história de síndrome torácica aguda, outros eventos vaso-oclusivos graves ou anemia sintomática<sup>13,92</sup>. A controvérsia que existe é como definir "episódios frequentes de dor" e o porquê de não se utilizar a medicação em todos os casos, já que os benefícios seriam maior que os efeitos colaterais<sup>92</sup>.

Novas terapêuticas têm sido estudadas e mostrado bons resultados. Inibidores de histona desacetilase (HDAC), que inibem a adesão de hemácias ao endotélio, mostraram redução das complicações vasculares na doença falciforme<sup>94</sup>. O butirato é um ácido graxo conhecido por induzir a expressão de genes que já foi utilizado em pacientes com doença falciforme e mostrou aumentar a produção de HbF em alguns estudos<sup>95,96</sup>. A tricostatina A foi testada em modelos animais e mostrou aumentar a concentração de HbF e inibir a expressão de moléculas de adesão celular<sup>97</sup>. A decitabina e o senicapoc (ICA-17043), drogas da classe dos inibidores de canais de Gardo, reduzem a polimerização da HbS, prevenindo a desidratação das hemácias<sup>97,98</sup>. Óxido nítrico inalatório



tem sido proposto como tratamento para as crises álgicas, sobretudo para a síndrome torácica aguda, e estão sendo realizados estudos randomizados para comprovar sua eficácia<sup>97</sup>. L-arginina, sildenafil e tetra-hidrobiopterina (BH4) têm sido estudados como potenciais tratamentos para a doença falciforme, sendo todos relacionados ao aumento dos níveis de NO<sup>97</sup>.

Existem evidências cada vez maiores de que o estresse oxidativo tem um papel importante na fisiopatologia das complicações da doença falciforme, sendo por isso sugerido um potencial terapêutico de diversos agentes antioxidantes nesta doença, incluindo arginina, estatinas, corticosteroides, sulfassalazina, quelantes de ferro, N-acetilcisteína, preparado fermentado de papaia, AINEs, alopurinol, entre outros<sup>14,97</sup>. O uso de imunoglobulina por via intravenosa foi testado em estudos experimentais e mostrou reduzir o número de leucócitos aderentes ao endotélio, o número de hemácias interagindo com leucócitos e melhorou a microcirculação em ratos submetidos a crises álgicas<sup>97</sup>.

Os pacientes com doença falciforme apresentam deficiência de várias vitaminas, incluindo zinco, vitamina C, vitamina E, acetilcisteína, cálcio, vitamina D, vitamina A, entre outras, e existem evidências do benefício da suplementação de cálcio, vitamina D e zinco<sup>23</sup>.

Sabe-se que o sistema da coagulação é ativado na doença falciforme, mas o papel da trombogênese nos episódios vaso-oclusivos ainda é incerto. Foram feitos alguns estudos com o uso de heparina, anticoagulantes orais e ácido acetilssalicílico mostraram benefício na prevenção de eventos trombóticos, mas seu uso ainda é controverso e são necessários mais estudos para estabelecer o papel desta terapia na doença falciforme<sup>23</sup>.

O tratamento das manifestações renais das doenças falciformes deve incluir a ingestão de líquidos para repor a perda devido à hipostenúria e à hidratação parenteral nos casos de infartos renais<sup>35</sup>. O uso de AINEs nos pacientes com doença falciforme reduz o clearance de creatinina e os ritmos de filtração glomerular, efeito que seria benéfico nos casos de hiperfiltração glomerular, mas a associação desta classe de medicamentos com o aumento da progressão da doença renal contraindica seu uso<sup>24</sup>.

A bosentana (Tracleer<sup>®</sup>), um antagonista de receptores endoteliais, mostrou prevenir a ocorrência de congestão microvascular renal e pulmonar, inflamação sistêmica, formação de hemácias densas e a infiltração de neutrófilos ativadas nos tecidos de ratos submetidos à hipóxia e à reoxigenação, parecendo ser uma droga promissora no tratamento da doença falciforme<sup>97</sup>. O uso de múltiplas transfusões sanguíneas demonstrou restaurar a capacidade de concentração urinária em crianças com doença falciforme<sup>6</sup>.

Medidas de proteção renal, incluindo o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) e estatinas, têm mostrado benefício em retardar a progressão da doença renal em diversas situações<sup>99</sup> e podem ser benéficas também na doença falciforme.

O uso de IECA tem mostrado benefício na redução da proteinúria na doença falciforme<sup>16</sup>. A administração de enalapril reduziu de maneira importante a proteinúria, sugerindo que a hipertensão glomerular tem um papel importante na nefropatia da doença falciforme<sup>100</sup>. Deve-se ter cuidado com o uso de IECA pelo risco de hipercalcemia. Os pacientes com doença falciforme são mais propensos a ter hipercalcemia, pois apresentam déficit na secreção renal de potássio, associado à deficiência de aldosterona e acidose tubular renal distal<sup>15</sup>. A associação de IECA com hidroxiureia também mostrou benefício no tratamento da nefropatia da doença falciforme<sup>88</sup>. Entretanto, não está estabelecido se a hidroxiureia *per se* tem papel na redução da proteinúria e no tratamento da nefropatia da doença falciforme<sup>15</sup>. Alguns estudos mostraram que a hidroxiureia previne a hiperfiltração glomerular<sup>81</sup>.

O tratamento das glomerulopatias na doença falciforme é semelhante ao de outras etiologias. Pulsoterapia com metilprednisolona já foi usada com sucesso em casos de glomerulonefrite membranoproliferativa associada à doença falciforme, seguida de manutenção com prednisona por via oral<sup>56,57</sup>.

O manejo da doença renal crônica na doença falciforme é o mesmo que em outros grupos de pacientes. A hemodiálise e a diálise peritoneal têm sido realizadas em pacientes com doença falciforme, tanto com doença renal crônica como aguda, sendo eficaz em controlar a doença, principalmente quando em combinação com programas eficazes de transfusão sanguínea<sup>15,57</sup>. Nos Estados Unidos, aproximadamente 0,1% dos pacientes em programa de diálise têm doença falciforme<sup>15</sup>.

O uso de eritropoietina (EPO) para a correção da anemia da doença renal crônica tem sido eficaz, mas a elevação do hematócrito está associada com o aumento das crises dolorosas<sup>1</sup>. A experiência com o uso de EPO na doença falciforme é limitada. Apesar de haver evidência de que a EPO aumenta os níveis de HbF, seu uso tem sido indicado apenas como reposição nos casos de deficiência deste hormônio<sup>23</sup>. Deve-se ter cuidado para não aumentar demais o hematócrito, aumentando a viscosidade sanguínea.

Pacientes com hematúria significativa devem ser orientados a manter um fluxo urinário alto, por meio de hidratação oral, e permanecer em repouso no leito. Casos de hematúria que duram mais de 1 a 2 semanas ou que requerem transfusão sanguínea pela perda excessiva devem manter um alto fluxo urinário com a combinação de fluidos isotônicos e diuréticos de alça e alcalinização da urina com bicarbonato de sódio ou acetazolamida. Estas medidas modificam o meio ácido e hipertônico da região medular renal que favorece a desidratação eritrocitária, o aumento da concentração de HbS e sua polimerização<sup>23</sup>. Sugere-se manter um volume urinário de 2 a 4L/dia<sup>25,60</sup>. A diurese diminui a osmolaridade medular e pode ainda ajudar a reduzir a falcização de hemácias nas *vasa recta*, de acordo com o observado em estudos experimentais<sup>101</sup>. O uso de desmopressina e ácido ami-



nocaprico tem sido proposto como medicações hemostáticas, mas seu uso ainda não é consenso<sup>12</sup>. A resposta aos diuréticos nos pacientes com alterações tubulares é pobre<sup>25</sup>.

O papel do transplante renal ainda não está bem estabelecido na doença falciforme, devido ao número limitado de casos já realizados e aos problemas observados no pós-transplante, que incluem aumento das crises dolorosas, trombose do enxerto e recidiva da nefropatia da doença falciforme<sup>6,102</sup>. A sobrevida dos pacientes após um ano do transplante tem sido relatada em mais de 80%<sup>7</sup>. As taxas de sobrevida em 10 anos têm sido relatadas em mais de 50%, o que é maior que a sobrevida deste grupo de pacientes em tratamento dialítico<sup>25</sup>.

O transplante de medula óssea foi primeiramente realizado na doença falciforme há mais de 25 anos e é o único tratamento com potencial curativo, tendo ótimos resultados, com taxas de sobrevida acima de 90%<sup>1,13,103</sup>. A terapia gênica é promissora como uma provável cura da doença falciforme. Ainda existem poucos estudos nesta área, mas com bons resultados, incluindo estudos experimentais que conseguiram redução na falcização das hemácias, melhora da capacidade de concentração urinária e síntese de  $\beta$ -globina humana<sup>104</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang WC. Sickle cell anemia and other sickling syndromes. In Greer JP, Foerster J, Rodgers GM *et al* (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2009, pp 1038-1082.
2. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2005; 39: 943-949.
3. Naoum PC, Alvarez F, Domingos CRB *et al*. Hemoglobinas anormais no Brasil: prevalência e distribuição geográfica. *Rev Bras Patol Clin* 1987; 23: 68-79.
4. Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FAJ *et al*. Sickle cell disease: a general overview. *Neth J Med* 2004; 62: 364-373.
5. Davenport A, Buscombr J. Sickle cell kidney. *J Nephrol* 2008; 21: 253-255.
6. Kalso AA, Hassan NMA, Badr KF. Microvascular and macrovascular diseases of the kidney. In Brenner BM (ed). *Brenner & Rector's The Kidney*, 8<sup>th</sup> ed. Saunders: Philadelphia, 2007, pp 1147-1173.
7. Pham PHT, Pham PCT, Wilkinson AH, Lew SQ. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney Int* 2000; 57: 1-8.
8. Bruno D, Wigfall DR, Zimmerman SA *et al*. Genitourinary complications of sickle cell disease. *J Urol* 2001; 166: 803-811.
9. Derebail VK, Nachman PH, Key NS *et al*. High prevalence of sickle cell trait in African Americans with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 413-417.
10. Abbott KC, Hypolite IO, Agodoa LY. Sickle cell nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clin Nephrol* 2002; 58: 9-15.
11. Herrick J. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med* 1910; 6: 517-521.
12. Raynal G, Bracq A, Tillou X *et al*. Les complications rénales de la drépanocytose. *Prog Urol* 2007; 17: 794-795.
13. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376: 2018-2031.
14. Nur E, Biemond BJ, Otten HM *et al*. Oxidative stress in sickle cell disease; pathophysiology and potential implications for disease management. *Am J Hematol* 2011; 86: 484-489.
15. Becker AM. Sickle cell nephropathy: challenging the conventional wisdom. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 2099-2109.
16. Sens YAS, Miorin LA, Silva HGC, Jabur P. Hematuria em portadores de traço falciforme. In Cruz J, Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia 4*. Sarvier: São Paulo, 1996, pp 138-142.
17. Khademi M, Marquis JR. Renal angiography in sickle cell disease. A preliminary report correlating the angiographic and urographic changes in sickle cell nephropathy. *Radiology* 1973; 107: 41-46.
18. Elfenbein IB, Patchefsky A, Schwartz W, Weinstein AG. Pathology of the glomerulus in sickle cell anemia with and without nephritic syndrome. *Am J Pathol* 1974; 77: 357-374.
19. Crowley JJ, Sarnaik S. Imaging of sickle cell disease. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 646-661.
20. Noguchi CT, Gladwin M, Diwan B *et al*. Pathophysiology of a sickle cell trait mouse model: human  $\beta^S$  transgenes with one mouse  $\beta$ -globin allele. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27: 971-977.
21. Arogundade FA, Sanusi AA, Hassan MO *et al*. An appraisal of kidney dysfunction and its risk factors in patients with sickle cell disease. *Nephron Clin Pract* 2010; 118: c225-c231.
22. Keitel HG, Thompson D, Itano HA. Hyposthenuria in sickle cell anemia: a reversible renal defect. *J Clin Invest* 1956; 35: 998-1007.
23. Sauntharajah Y, Vichinsky EP. Sickle cell disease - clinical features and management. In Hoffman R, Benz EJ Jr, Snattl SJ (eds). *Hoffman - Hematology: Basic Principles and Practice*; 5<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone: Oxford, 2008, pp 577-601.
24. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2000; 63: 205-211.
25. Schneinman JI. Sickle cell disease and the kidney. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 78-88.
26. Allon M. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1990; 150: 501-504.
27. Allon M, Lawson L, Eckman JR *et al*. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function in sickle cell anemia. *Kidney Int* 1988; 34: 500-506.
28. Lerma E.V. Renal manifestations of sickle cell disease. UpToDate, v.19.1, 2011. <http://www.uptodate.com> (accessed July 2011).
29. Sesso R, Almeida MA, Figueiredo MS, Bordin JO. Renal dysfunction in patients with sickle cell trait. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 1257-1262.
30. Burry A, Cross R, Axelsen R. Analgesic nephropathy and the renal concentrating mechanism. *Pathol Annu* 1977; 12: 1-31.
31. De Jong PE, Stadius Van Eps LW. Sickle cell nephropathy: new insights into its pathophysiology. *Kidney Int* 1985; 27: 711-717.
32. Tharaux PL, Hagege I, Placier S *et al*. Urinary endothelin-1 as a marker of renal damage in sickle cell disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2408-2413.
33. Steinberg MH. Sickle cell disease. In Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*, 23<sup>rd</sup> ed. Saunders: Philadelphia, 2008, pp 1217-1226.
34. Suster G, Oski FA. Enuresis in sickle cell anemia. *Am J Dis Child* 1967; 113: 311.
35. Ministério da Saúde, Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Anvisa: Brasília, 2002.
36. Ho PK, Alleyne GA. Defect in urinary acidification in adults with sickle cell anaemia. *Lancet* 1968; 2: 954-955.
37. Goosens JP, Stadius Van Eps LW, Schouten H, Giterson AL. Incomplete renal tubular acidosis in sickle cell disease. *Clin Chim Acta* 1972; 41: 149-156.
38. Wigfall DR, Ware RE, Burchinal MR *et al*. Prevalence and clinical correlates of glomerulopathy in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 2000; 136: 749-753.
39. Ware RE, Rees RC, Sarnaik SA *et al*. Renal function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. *J Pediatr* 2010; 156: 66-70.
40. Voskaridou E, Terpos E, Michail S *et al*. Early markers of renal dysfunction in patients with sickle cell/ $\beta$ -thalassemia. *Kidney Int* 2006; 69: 2037-2042.
41. Aygun B, Mortier NA, Smeltzer MP *et al*. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in children with sickle cell anemia. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1285-1290.

42. Schwartz GJ, Lerner NB. The kallikrein-kinin system in sickle cell nephropathy: does it play a role? *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 111-114.
43. Bregmann S, Zheng D, Barredo J *et al.* Renal kallikrein: a risk marker for nephropathy in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 147-153.
44. Moliterno JA Jr, Carson CC 3<sup>rd</sup> ed. Urologic manifestations of hematologic disease sickle cell, leukemia, and thromboembolic disease. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 49-61.
45. Falk RJ, Scheinman J, Phillips G *et al.* Prevalence of pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med* 1992; 326: 910-915.
46. Aleem A. Renal abnormalities in patients with sickle cell disease: a single center report from Saudi Arabia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19: 194-199.
47. Aleem A. Proteinuria in adult Saudi patients with sickle cell disease is not associated with identifiable risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 903-908.
48. Abdu A, Emokpae MA, Uadia PO, Kuliya-Gwarzo A. Proteinuria among adult sickle cell anemia patients in Nigeria. *Ann Afr Med* 2011; 10: 34-37.
49. Alvarez O, Lopez-Mitnik G, Zilleruelo G. Short-term follow-up of patients with sickle cell disease and albuminuria. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 1236-1239.
50. Guasch A, Navarrete J, Nass K, Zayas CF. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2228-2235.
51. Maigne G, Ferlicot S, Galacteros F *et al.* Glomerular lesions in patients with sickle cell disease. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 18-27.
52. Strauss J, Pardo V, Koss MN *et al.* Nephropathy associated with sickle cell anemia: an autologous immune complex nephritis. 1. Studies on nature of glomerular-bound antibody and antigen identification in a patient with sickle cell disease and immune deposit glomerulonephritis. *Am J Med* 1975; 58: 382-387.
53. Bhathena DB, Sondheimer JH. The glomerulopathy of homozygous sickle cell hemoglobin (SS) disease: morphology and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 1241-1252.
54. Aviles DH, Craver R, Warriar RP. Immunotactoid glomerulopathy in sickle cell anemia. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 82-84.
55. Simsek B, Bayazit AK, Ergin M *et al.* Renal amyloidosis in a child with sickle cell anemia. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 877-879.
56. Zar T, Krishnaswamy J, Yamase HT, Samson W. Membranoproliferative glomerulonephritis in a postpartum woman with sickle cell disease. *Iran J Kidney Dis* 2011; 5: 63-65.
57. Ramidi GB, Kurukumbi MK, Sealy PL. Collapsing glomerulopathy in sickle cell disease: a case report. *J Med Case Reports* 2011; 5: 71.
58. Bakir AA, Hathiwala SC, Ainis H *et al.* Prognosis of the nephritic syndrome in sickle glomerulopathy. A retrospective study. *Am J Nephrol* 1987; 7: 110-115.
59. Dharnidharka VR, Dabbagh S, Atiyeh B *et al.* Prevalence of microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 475-478.
60. Saborio P, Scheinman JI. Sickle cell nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 187-192.
61. Audard V, Homs S, Habibi A *et al.* Acute kidney injury in sickle patients with painful crisis or acute chest syndrome and its relation to pulmonary hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2524-2529.
62. Wolfson JA, Schragger SM, Coates TD, Kipke MD. Sickle-cell disease in California: a population-based description of emergency department utilization. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 413-419.
63. Powars DR, Elliott-Mills DD, Chan L *et al.* Chronic renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course, and mortality. *Ann Intern Med* 1991; 115: 614-620.
64. Platt OS, Brambilla DJ, Rose WF *et al.* Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330: 1639-1644.
65. Loureiro MM, Rozenfeld S, Portugal RD. Acute clinical events in patients with sickle cell disease: epidemiology and treatment. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2008; 30: 95-100.
66. Machin Garcia S, Guerra Alfonso T, Svarch E *et al.* Morbiletadidad en pacientes adultos con drepanocitosis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2004; 20: 0-0.
67. Diop S, Diop D, Seck M *et al.* Facteurs prédictifs des complications chroniques de la drépanocytose homozygote chez l'adulte à Dakar (Sénégal). *Med Trop (Mars)* 2010; 70: 471-474.
68. Kiryluk K, Jadoon A, Gupta M, Radhakrishnan J. Sickle cell trait and gross hematuria. *Kidney Int* 2007; 71: 706-710.
69. Harrow BR, Sloane JA, Liebman NC. Roentgenologic demonstration of renal papillary necrosis in sickle cell trait. *N Engl J Med* 1963; 268: 969-976.
70. Weatherall DJ. The hereditary anaemias. In Provan D (ed). *ABC of Clinical Haematology*, 2<sup>nd</sup> ed. BMJ Books: London, 2003, pp 9-13.
71. Braga JAP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007; 29: 233-238.
72. Schneinman JI. Tools to detect and modify sickle cell nephropathy. *Kidney Int* 2006; 69: 1927-1930.
73. Zadeii G, Lohr JW. Renal papillary necrosis in a patient with sickle cell trait. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1034-1040.
74. Taori KB, Chaudhary RS, Attarde V *et al.* Renal doppler indices in sickle cell disease: early radiologic predictors of renovascular changes. *Am J Roentgenol* 2008; 191: 239-242.
75. Bonnin P, Sabaa N, Flamant M *et al.* Ultrasound imaging of renal vaso-occlusive events in transgenic sickle mice exposed to hypoxic stress. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 1076-1084.
76. Rollino C, Beltrame G, Ferro M *et al.* La microhematuria isolata: biopsia sì, biopsia no? *G Ital Nefrol* 2010; 27: 367-373.
77. Brunetta DM, Clé DV, Haes TM *et al.* Manejo das complicações agudas da doença falciforme. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2010; 43: 231-237.
78. Inati A. Recent advances in improving the management of sickle cell disease. *Blood Rev* 2009; 23: S9-S13.
79. Quirolo K. How do I transfuse patients with sickle cell disease? *Transfusion* 2010; 50: 1881-1886.
80. Inati A, Khoriaty E, Musallam KK. Iron in sickle cell disease: what have we learned over the years? *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 182-190.
81. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what questions still remain? *Curr Opin Hematol* 2011; 18: 158-165.
82. Bandeira FMGC, Peres JC, Carvalho EJ *et al.* Hidroxiureia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife-PE. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2004; 26: 189-194.
83. Mueller BU. Hydroxyurea for children with sickle cell disease: are we starting too late? *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 3-4.
84. Dingli D, Tefferi A. Hydroxyurea: the drug of choice for polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2006; 1: 69-74.
85. Stallworth JR, Jerrell JM, Tripathi A. Cost-effectiveness of hydroxyurea in reducing the frequency of pain episodes and hospitalization in pediatric sickle cell disease. *Am J Hematol* 2010; 85: 795-797.
86. Thornburg CD, Calatroni A, Panepinto JA. Differences in health-related quality of life in children with sickle cell disease receiving hydroxyurea. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33: 251-254.
87. Steinberg MH, Barton F, Castro O *et al.* Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003; 289: 1645-1651.
88. Fitzhugh CD, Wigfall DR, Ware RE. Enalapril and hydroxyurea therapy for children with sickle nephropathy. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 982-985.
89. Zimmerman SA, Schultz WH, Burgett S *et al.* Hydroxyurea therapy lowers transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. *Blood* 2007; 110: 1043-1047.

90. Singh SA, Koumbourlis AC, Aygun B. Resolution of chronic hypoxemia in pediatric sickle cell patients after treatment with hydroxyurea. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 1258-1260.
91. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A *et al*. The effect of prolonged patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood* 2010; 115: 2354-2363.
92. Brandow AM, Panepinto JA. Hydroxyurea use in sickle cell disease: the battle with low prescription rates, poor patient compliance and fears of toxicities. *Expert Rev Hematol* 2010; 3: 255-260.
93. Rees DC. The rationale for using hydroxycarbamide in the treatment of sickle cell disease. *Haematologica* 2011; 96: 488-491.
94. Hebbel RP, Vercellotti GM, Pace BS *et al*. The HDAC inhibitors trichostatin A and suberoylanilide hydroxamic acid exhibit multiple modalities of benefit for the vascular pathobiology of sickle transgenic mice. *Blood* 2010; 115: 2483-2490.
95. Sher GD, Ginder GD, Little J *et al*. Extended therapy with intravenous arginine butyrate in patients with beta-hemoglobinopathies. *N Engl J Med* 1995; 332: 1606-1610.
96. Pace BS, Chen YR, Thompson A, Goodman SR. Butyrate-inducible elements in the human gamma-globulin promoter. *Exp Hematol* 2000; 28: 283-293.
97. Ataga KI. Novel therapies in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 54-61.
98. Stocker JW, De Franceschi L, McNaughton-Smith GA *et al*. ICA-17043, a novel Gardos channel blocker, prevents sickled red blood cell dehydration in vitro and in vivo in SAD mice. *Blood* 2003; 101: 2412-2418.
99. Francois H, Jacquet A, Beaudreuil S, Seidowsky A, Hebib H, Charpentier B, Durrbach A. Emerging strategies to preserve renal function. *J Nephrol* 2011; 24: 133-141.
100. McBurney PG, Hanevold CD, Hernandez CM *et al*. Risk factors for microalbuminuria in children with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 473-477.
101. Sabatini S. Pathophysiologic mechanisms of abnormal collecting duct function. *Semin Nephrol* 1989; 9: 179-202.
102. Montgomery R, Zibari G, Hill GS, Ratner LE. Renal transplantation in patients with sickle cell nephropathy. *Transplantation* 1994; 58: 618-620.
103. Buchanan G, Vichinsky E, Krishnamurti L, Shenoy S. Severe sickle cell disease - Pathophysiology and therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: S64-S67.
104. Pawliuk R, Westerman KA, Fabry ME *et al*. Correction of sickle cell disease in transgenic mouse models by gene therapy. *Science* 2001; 294: 2368-2371.



## GLOMERULOPATIAS EM IDOSOS

Gianna Mastroianni Kirsztajn



### INTRODUÇÃO

São inquietantes os questionamentos referentes ao manuseio da doença renal nos idosos, em particular em relação à condução das glomerulopatias. Complica a tomada de decisão, nesses casos, a possibilidade de que a lesão glomerular detectada seja decorrente da ação do envelhecimento em si sobre os rins. Felizmente, aos poucos, mais estudos com biópsias nesse grupo etário permitem a melhor compreensão das doenças glomerulares que afetam tais indivíduos.

Sem dúvida, a esclerose glomerular é um achado esperado em idosos e o número de glomérulos esclerosados aumenta com a idade. Se abaixo dos 40 anos, a frequência esperada de esclerose glomerular corresponde a menos de 5% dos glomérulos, nos idosos com mais de 70 anos, a esclerose glomerular é de aproximadamente 40%. Considerando esses aspectos, a perda de glomérulos em si já justifica o declínio idade-relacionado no ritmo de filtração glomerular<sup>1</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA

As glomerulopatias tanto primárias quanto secundárias a doenças sistêmicas são consideradas causas comuns de doença renal no idoso<sup>2</sup>. Além disso, é interessante salientar que, em estudos epidemiológicos mais abrangentes, tem-se observado que a prevalência das formas secundárias de doenças glomerulares aumenta, enquanto a das primárias diminui com a idade<sup>3,4</sup>.

### INVESTIGAÇÃO DAS GLOMERULOPATIAS NO IDOSO

A investigação síndrome é similar à do paciente mais jovem, já discutida em detalhes em publicação anterior<sup>5</sup>. Deve-se inicialmente fazer uma avaliação das alterações urinárias (análise de urina, relação proteína/creatinina e/ou proteinúria de 24 horas, de acordo com os resultados

da análise de urina) e da função de filtração glomerular (com a dosagem sérica da creatinina e outros marcadores, se necessário). O exame ultrassonográfico de rins e vias urinárias também é essencial neste primeiro momento.

Do ponto de vista etiológico, deve-se fazer a avaliação de rotina para doenças glomerulares (Quadro 35.1), com ênfase em diferentes aspectos (Quadro 35.2), o que também depende da apresentação síndrome. Em outras palavras, diante de uma glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP), deve-se proceder à pesquisa de anticorpos anticitoplasma de leucócitos (ANCA); já em se tratando de síndrome nefrótica, esse teste a princípio não é necessário. Os exames expostos no quadro 35.2 procuram flagrar condições que podem estar etiologicamente relacionadas ao desenvolvimento da doença glomerular no idoso.

É preciso ter em mente que diferentes abordagens e exames não citados aqui podem ser necessários ao se fazer uma avaliação individualizada de cada caso, o que é certamente indispensável para que se dê o melhor atendimento possível a cada paciente.

**Quadro 35.1** – Investigação de doença de base em pacientes de qualquer idade com glomerulopatias.

- Glicemia
- Hemograma
- Exame parasitológico de fezes
- Pesquisa de anticorpos antinucleares
- Pesquisa de HBsAg e de anticorpos anti-HBs e anti-HBc (quando disponível)
- Pesquisa de anticorpos anti-HCV
- Pesquisa de anticorpos anti-HIV (alguns serviços fazem-na de rotina e outros apenas quando a epidemiologia é sugestiva)
- Exames específicos para outras doenças, de acordo com a história e o quadro clínico apresentados pelo paciente
- Exames que se fizerem necessários para afastar neoplasias, particularmente em pacientes idosos

**Quadro 35.2** – Investigação a ser reforçada em pacientes idosos com glomerulopatias.

**Sobretudo em caso de síndrome nefrótica**

- Glicemia
- Eletroforese de proteínas séricas
- Imunoeletroforese/imunofixação de proteínas urinárias
- Ultrassonografia de abdome total
- Radiografia de tórax
- Avaliação de próstata ou avaliação ginecológica, conforme o sexo do paciente
- Investigação de neoplasia se houver qualquer suspeita clínica, iniciando-se pelo sistema que apresenta sintomatologia (exemplo, endoscopia digestiva, colonoscopia, outros)

**Sobretudo em caso de insuficiência renal aguda e GNRP**

- Pesquisa de ANCA (perinuclear e citoplasmático)

## BIÓPSIA RENAL NO IDOSO

A biópsia renal em idosos fornece informações importantes sobre diagnóstico e prognóstico, nas diferentes apresentações clínicas; além disso, pode contribuir de forma importante para a decisão terapêutica, particularmente em síndrome nefrótica e GNRP.

Como se pode deduzir, com base em estudos recentes, a idade avançada por si só não deve induzir à relutância na realização da biópsia renal, uma vez que este procedimento é razoavelmente seguro em mãos experientes<sup>6,7</sup>.

No que se refere à análise da biópsia renal em pacientes idosos com doença glomerular, os três tipos de microscopia são por demais relevantes. A microscopia óptica (com suas diferentes colorações) é sempre necessária para a avaliação geral das lesões renais (glomerular, tubulointerstitial e vascular); a microscopia de imunofluorescência, por exemplo, é fundamental na investigação das vasculites, uma vez que o padrão de imunofluorescência permite classificar as glomerulonefrites rapidamente progressivas/crescênticas em três grupos (pauci-imune, por imunocomplexos e por anticorpo antimembrana basal glomerular). A microscopia eletrônica possibilita, entre muitas outras contribuições para a conclusão diagnóstica na população de idosos, diferenciar e confirmar o tipo de doença de depósito existente em cada caso<sup>8</sup>.

## PADRÕES HISTOLÓGICOS

Os padrões histológicos predominantes diferem entre idosos e indivíduos mais jovens (Quadro 35.3). As doenças glomerulares mais comuns no idoso variam de uma série para outra, mas em geral a glomerulopatia membranosa (GNM) e as glomerulonefrites crescênticas são citadas nas primeiras posições. Quando o quadro de apresentação da doença glomerular em idosos é a síndrome nefrótica, as lesões mais comumente descritas são glomerulonefrite membranosa (GNM), glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), doença de lesões mínimas (DLM) e amiloidose<sup>2,4</sup>.

**Quadro 35.3** – Padrões histológicos frequentes em idosos.

- Glomerulopatia membranosa
- Vasculites/glomerulonefrites crescênticas
- Amiloidose
- Doença renal mediada por paraproteínas

Vale ressaltar que o *diabetes mellitus* é a causa isolada mais prevalente de doença renal crônica (DRC) na população idosa. Sabidamente, a nefropatia (glomerulopatia) diabética desenvolve-se em cerca de 1/3 dos pacientes após 10 ou mais anos de diabetes. Sua incidência aumenta de forma expressiva em todo o mundo e constitui-se na principal causa isolada de ingresso em terapia renal de substituição em todo o mundo.

A biópsia renal deve ser considerada em casos atípicos quanto ao tempo de doença e características clínicas e/ou laboratoriais, ou seja, quando há dúvida se a manifestação renal observada é decorrente da nefropatia diabética em si<sup>5,8</sup>. Em face da adoção de tal critério para indicar a biópsia renal em diabéticos, a nefropatia diabética como causa de doença renal geralmente é subdiagnosticada em avaliações epidemiológicas baseadas nas análises histológicas, uma vez que pouco se indica tal procedimento em indivíduos com diabetes manifesto, particularmente quando já se documentou a coexistência de doença microvascular (retinopatia)<sup>5</sup>.

Além do diabetes, algumas glomerulopatias destacam-se entre as doenças (citadas a seguir) que mais frequentemente afetam os rins em idosos: hipertensão arterial, dislipidemia, aterosclerose, ateroembolismo, nefropatia do mieloma, amiloidose, doença de depósito de cadeias leves e vasculites.

## COMENTÁRIOS SOBRE DOENÇAS GLOMERULARES ESPECÍFICAS

### GLOMERULOPATIA MEMBRANOSA

A GNM é mais comum em idosos que em mais jovens. Entre os idosos, a possibilidade de tratar-se de doença secundária preocupa. É importante identificar a associação de GNM com tumores sólidos, pois ambos ocorrem mais comumente em idosos e o tratamento bem-sucedido da neoplasia subjacente cura a glomerulopatia.

### VASCULITES

Entre as glomerulopatias secundárias presentes com frequência aumentada entre os pacientes com 60 anos ou mais, destacam-se as vasculites. Em geral manifestam-se como glomerulonefrites crescênticas e aquelas mais frequentemente diagnosticadas entre os idosos são as pauci-ímmunes necrotizantes e associadas com ANCA<sup>9,10</sup>. Em alguns desses pacientes, a doença manifesta-se como uma vasculite sistêmica, em outros como doença limitada ao rim. A glomerulonefrite (GN) por anticorpo antimembrana basal glomerular (MBG) é menos comum nessa faixa etária, assim como lesões secundárias a lúpus eritematoso sistêmico, hipersensibilidade a drogas, neoplasias

ou infecções. Hemorragia pulmonar alveolar (síndrome de Goodpasture) também é observada em conjunto com a GN associada à ANCA e à GN por anticorpo anti-MBG. No entanto, deve-se ressaltar que, em idosos, a GN associada ao ANCA é a doença mais frequentemente encontrada quando ocorre hemorragia pulmonar.

As doenças associadas ao anticorpo anti-MBG e ao ANCA podem ocorrer simultânea ou sequencialmente em idosos, tal qual em indivíduos mais jovens<sup>11</sup>.

## AMILOIDOSE

Aproximadamente 10% dos pacientes com síndrome nefrótica acima da idade de 60 anos apresentarão amiloidose na biópsia renal. A amiloidose AL é a forma mais comum de amiloidose e de natureza sistêmica. A principal manifestação clínica da doença é o envolvimento renal; mas outras manifestações podem estar presentes, como insuficiência cardíaca congestiva relacionada a miocardiopatia restritiva, hepatosplenomegalia e neuropatia periférica<sup>5</sup>.

## INFORMAÇÕES DE DIFERENTES ESTUDOS ANATOMOCLÍNICOS

### PADRÕES HISTOLÓGICOS PRÓPRIOS DOS IDOSOS

Em uma avaliação de 247 pacientes com mais de 60 anos de idade com doença glomerular, a manifestação mais frequente foi a síndrome nefrótica (35,6%). O estudo histológico revelou que 142 (57,5%) pacientes tinham doença renal primária, e 105, secundária. GN proliferativa mesangial, incluindo nefropatia por IgA, foi o achado mais comum (56 casos, 39,4% das doenças glomerulares primárias). GNM foi diagnosticada em 29,6%, DLM em 10,6% e GN crescêntica em 4,9%. Entre os pacientes com doenças glomerulares secundárias, predominaram as lesões associadas a doenças metabólicas, entre as quais se destacou a glomerulosclerose diabética. Outros diagnósticos corresponderam a amiloidose, mieloma múltiplo e doenças vasculares (nefrosclerose benigna, microangiopatia trombótica e vasculites sistêmicas). Em sete casos de *diabetes mellitus* submetidos à biópsia renal, uma outra doença glomerular foi identificada: nefropatia por IgA superposta (2), GNM (2), GN crescêntica (2) e amiloidose (1). Esses sete casos manifestaram-se como hematuria e/ou proteinúria persistentes, síndrome nefrótica ou GNRP<sup>8</sup>.

Esse estudo avaliou também o tratamento dos pacientes com mais de 60 anos de idade. Documentou-se uma boa resposta em 89% dos casos de GNM e 78% daqueles com DLM. Esses investigadores mostraram que a biópsia renal foi útil não apenas para a avaliação de alterações histológicas renais, mas também contribuiu para a definição de tratamento. De posse dos resultados da biópsia renal, tais pacientes puderam ser submetidos a esquemas terapêuticos direcionados a cada tipo histológico identificado, com os mesmos protocolos utilizados para os mais jovens. Eles observaram que pacientes com

GN proliferativa endocapilar, púrpura de Henoch-Schönlein, lúpus eritematoso sistêmico e GN necrotizante por vasculite sistêmica apresentaram evolução clínica favorável, enquanto aqueles com GN membrano-proliferativa, amiloidose renal e glomerulosclerose diabética tiveram um curso desfavorável<sup>8</sup>.

No Brasil, estudo desenvolvido por nós e que envolveu dois centros universitários avaliou 113 biópsias de pacientes com 60 anos ou mais (média de idade  $66 \pm 6$  anos, 54,8% do sexo masculino). As glomerulopatias primárias foram mais frequentes nessa população que as secundárias e a principal indicação de biópsia renal corresponde também à síndrome nefrótica. Nesse grupo de pacientes, os diagnósticos mais comumente observados em caso de síndrome nefrótica e insuficiência renal aguda foram a nefropatia membranosa e as vasculites, respectivamente<sup>12</sup>.

A avaliação retrospectiva realizada por nós, em outro estudo<sup>13</sup>, que incluiu 274 exames anatomopatológicos de rim nativo (156 biópsias renais e 118 peças cirúrgicas) realizados em indivíduos com 70 anos ou mais, ao longo de sete anos, no Departamento de Patologia da UNIFESP, revelou predomínio de neoplasias malignas na avaliação das peças cirúrgicas e de glomerulopatias, nas biópsias de rim. Nessas, a maior parte correspondia a GNM, seguindo-se GESF e doença vascular hipertensiva. A principal indicação de biópsia em idosos foi a proteinúria (em 63% dos casos), seguida de disfunção renal (42%) e hematuria (19%). Nos casos de GNM e GESF, a maioria das indicações deveu-se à proteinúria, enquanto na doença vascular hipertensiva predominou o déficit de filtração glomerular.

### PADRÕES HISTOLÓGICOS PRÓPRIOS DOS MAIS IDOSOS

Em estudo de Moutzouris *et al*<sup>14</sup>, envolvendo 235 biópsias renais de pacientes com 80 a 99 anos, identificou-se um padrão anatomoclínico parcialmente diferente daquele encontrado nos idosos de faixas etárias mais baixas.

Entre os que se apresentaram com síndrome nefrótica, 22% tinham GNM, 18% amiloidose, 16% DLM e 6% nefropatia por IgA. Em casos cuja apresentação foi a insuficiência renal aguda ou rapidamente progressiva, predominou a GN crescêntica pauci-imune (33%), seguindo-se a nefropatia por IgA (7%), GN pós-infecciosa (3%), GN por anticorpo anti-MBG (3%), amiloidose (2%) e GESF (2%). Doenças primariamente tubulointersticiais ou vasculares responsabilizaram-se pelos demais casos. Nos casos cuja apresentação foi a DRC lentamente progressiva, GESF e nefrosclerose responsabilizaram-se por 44% dos casos, e GN crescêntica pauci-imune, por 10%. Um achado interessante deste estudo foi que os pacientes cuja apresentação correspondeu predominantemente a uma combinação de síndrome nefrótica e insuficiência renal aguda tinham DLM ou GN crescêntica pauci-imune (35% do total de casos). A lesão glomerular mais frequentemente documentada nessa série foi a GN crescêntica pauci-imune, enquanto a GNM foi menos comum que em grupos mais jovens.



## TRATAMENTO DA DOENÇA GLOMERULAR NO IDOSO

Estudos sobre o tema são escassos. Na seleção do tratamento, há que levar em conta condições gerais, comorbidades e custo-benefício para o paciente. Respeitadas eventuais contraindicações e levando-se em consideração sua expectativa e qualidade de vida, o idoso beneficia-se do tratamento específico (imunossupressor) e renoprotetor das doenças glomerulares<sup>15</sup>. Além disso, até prova em contrário, idosos com glomerulopatias podem ser tratados e ter benefícios com os mesmos esquemas utilizados para os pacientes mais jovens.

### TRATAMENTO IMUNOSSUPRESSOR

O idoso beneficia-se do tratamento com as mesmas medicações imunossupressoras indicadas para os mais jovens, conforme o tipo histológico, devendo-se sempre que necessário fazer ajustes para suas comorbidades. Têm-se documentado, por exemplo, remissões completas após corticoterapia em frequência similar à observada nos adultos mais jovens com DLM (80 a 90%)<sup>16</sup>.

### TRATAMENTO RENOPROTETOR

O idoso beneficia-se do tratamento renoprotetor com bloqueio do sistema renina-angiotensina, inclusive com a utilização de inibidores de enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores de receptor de angiotensina, que são subutilizados sem justificativa neste grupo de pacientes. Já foram demonstrados os benefícios desse tipo de tratamento em idosos com nefropatia diabética. A pressão arterial deve ser reduzida gradualmente, evitando grandes quedas, sobretudo no diabético hipertenso e no paciente de risco para hipotensão ortostática.

O idoso beneficia-se também do tratamento renoprotetor (em casos com ou sem proteinúria), em seu sentido mais amplo, que inclui: programa de modificação do estilo de vida, parar de fumar, reduzir peso excessivo, incorporar exercícios regulares<sup>15</sup>.

## CONCLUSÕES

O aumento da longevidade e a melhora na qualidade de vida do idoso mudaram o modo como se aborda a doença glomerular nos dias de hoje.

A glomerulopatia em pacientes idosos deve ser investigada com todos os recursos utilizados nos adultos mais jovens e até mais; de fato, a rotina de avaliação dos pacientes idosos deve ser inclusive mais ampla.

A doença glomerular no idoso tem um perfil próprio, com predomínio de determinadas condições e merece toda a atenção do nefrologista, visto que algumas delas, como as glomerulonefrites rapidamente progressivas, têm potencial de reversibilidade quando a intervenção terapêutica é precoce.

Vale salientar que, como as lesões vasculares frequentemente se desenvolvem nos rins com a idade e complicam a glomerulosclerose que usualmente está presente no envelhecimento<sup>3</sup>, o diagnóstico de glomerulopatia tornar-se mais difícil no idoso e de fato requer avaliação histológica da estrutura renal.

Assim como em indivíduos mais jovens, a biópsia renal é útil na avaliação de pacientes idosos para estabelecer diagnóstico preciso, prognóstico e tratamento. É interessante ressaltar que já se demonstrou que a biópsia renal efetivamente modifica a conduta na maioria dos idosos (67%) com glomerulopatias, reforçando a sua importância nesse grupo de pacientes. Sua contribuição é mais importante ainda quando se trata de síndrome nefrótica ou de GNRP<sup>14</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Modesto-Segonds A, Ah-Soune MF, Durand D, Suc JM. Renal biopsy in the elderly. *Am J Nephrol* 1993; 13: 27-34.
2. Abrass CK. Glomerulonephritis in the elderly. *Am J Nephrol* 1985; 5: 409-418.
3. Davison AM, Johnston PA. Glomerulonephritis in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 9): 34-37.
4. Vendemia F, Gesualdo L, Schena FP, D'Amico G. Renal Immunopathology Study Group of the Italian Society of Nephrology. Epidemiology of primary glomerulonephritis in the elderly: Report from the Italian Registry of Renal Biopsy. *J Nephrol* 2001; 14: 340-352.
5. Mastroianni Kirsztajn G. *Glomerulopatias: Manual Prático*. Livraria Balieiro: São Paulo, 2011, 186p.
6. Ferro G, Dattolo P, Negrelli S *et al*. Clinical pathologic correlates of renal biopsy in elderly patients. *Clin Nephrol* 2006; 65: 243-247.
7. Pinçon E, Rioux-Leclercq N, Frouget T *et al*. Renal biopsies after 70 years of age: A retrospective longitudinal study from 2000 to 2007 on 150 patients in Western France. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51: e120-e124.
8. Komatsuda A, Nakamoto Y, Imai H *et al*. Kidney diseases among the elderly—a clinicopathological analysis of 247 elderly patients. *Intern Med* 1993; 32: 377-381.
9. Higgins RM, Goldsmith DJ, Connolly J *et al*. Vasculitis and rapidly progressive glomerulonephritis in the elderly. *Postgrad Med J* 1996; 72: 41-44.
10. Uezono S, Hara S, Sato Y *et al*. Renal biopsy in elderly patients: a clinicopathological analysis. *Ren Fail* 2006; 26: 549-555.
11. Lindic J, Vizjak A, Ferluga D *et al*. Clinical outcome of patients with co-existent antineutrophil cytoplasmic antibodies and antibodies against glomerular basement membrane. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 278-281.
12. Carmo PA, Kirsztajn GM, Carmo WB *et al*. Achados histopatológicos renais em idosos. *J Bras Nefrol* 2010; 32:286-291.
13. Marujo FI, Godofredo AR, Polito MG *et al*. Kidney histological profile in the elderly based on 274 renal biopsies or surgical procedures performed in a Brazilian population (abstract-SU350). *World Congress of Nephrology 2011*.
14. Moutzouris DA, Herlitz L, Appel GB *et al*. Renal biopsy in the very elderly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1073-1082.
15. Deegens JK, Wetzels JF. Membranous nephropathy in the older adult: epidemiology, diagnosis and management. *Drugs Aging* 2007; 24: 717-732.
16. Donadio JV Jr. Treatment of glomerulonephritis in the elderly. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 307-311.

## NEFROPATIA RADIOINDUZIDA

Vitória Moreau Longo  
Helena Regina Cômodo Segreto  
Nestor Schor



## INTRODUÇÃO

Toda a matéria existente no universo é constituída por átomos e a radiatividade é um processo natural, através do qual os átomos instáveis evoluem em busca de configurações mais estáveis<sup>1</sup>.

A radiação é uma manifestação da energia sob várias formas, sendo normalmente classificada em corpuscular e eletromagnética. Este processo leva à propagação de energia pelo espaço, seja por meio de ondas eletromagnéticas, seja por meio de partículas<sup>2,3</sup>.

A radiação é corpuscular quando possui massa, partículas em alta velocidade e formam feixes (de elétrons, prótons, nêutrons, partículas alfa ou beta).

A radiação eletromagnética é uma forma de energia pura, possuidora de oscilações elétricas e magnéticas que viajam na mesma velocidade, a da luz, diferindo apenas no comprimento de suas ondas (ondas de rádio, ondas luminosas, raios ultravioleta, raios infravermelhos, de raios X, raios gama)<sup>4</sup>.

Wilhelm Conrad Röntgen descobriu os raios X em 1895, assim chamados devido ao desconhecimento da natureza dessa radiação. Posteriormente aos raios X, seguiram-se várias outras importantes e relacionadas descobertas<sup>5</sup>.

Irene e Frederic Joliot Curie obtiveram a radiação ionizante (RI) artificialmente, e isto possibilitou a sua aplicação em muitas áreas, com diversos fins e que trouxeram benefícios e malefícios para a humanidade<sup>6,7</sup>.

Atualmente, a RI é empregada na produção de energia elétrica, na esterilização de materiais cirúrgicos, remédios, alimentos e em materiais de valor histórico, em pesquisas científicas e em várias práticas médicas.

Por outro lado, nas populações expostas de modo inadequado, a radiação está associada ao aumento de câncer, hemorragias, problemas digestivos, infecções,

doenças autoimunes, abortos, doenças congênitas, catarata, cegueira, bem como no desenvolvimento da nefropatia radioinduzida<sup>8,9</sup>.

## USO CLÍNICO DA RADIAÇÃO

A radiação ionizante começou a ser usada para o tratamento de doenças benignas e malignas, logo após sua descoberta. No entanto, devido à falta de conhecimento sobre estes agentes, diversos efeitos colaterais ocorreram.

Com o progresso dos estudos sobre radiatividade e com a construção de modernos aceleradores lineares, o tratamento destas doenças foi otimizado, permitindo a destruição do tecido patológico e melhor preservação do tecido adjacente<sup>10</sup>.

A radioterapia pode ser usada de forma paliativa, curativa ou complementar, e com muitas indicações, como anti-inflamatória e antineoplásica<sup>11</sup>.

Ela pode interagir diretamente com os componentes celulares<sup>12</sup> como o DNA, proteínas e lipídios – neste caso, é o chamado efeito direto, que constitui cerca de 30% do efeito biológico das radiações – ou interagir com um dos principais constituintes do meio intracelular, a água, e produzir radicais livres neste caso, ocorre o efeito indireto, que corresponde a 70% do efeito biológico produzido pelas radiações<sup>13</sup>.

A RI interage de modo não seletivo e com qualquer componente celular<sup>14</sup>, contudo, o DNA é o alvo mais importante para os efeitos citotóxicos que produz<sup>15</sup>. O principal efeito da radiação, de relevância clínica para a radioterapia, é a indução de morte celular, que pode ocorrer por falência reprodutiva ou por morte clonogênica, que se caracteriza pela perda da capacidade de divisão celular<sup>16</sup>.

Na morte clonogênica, a célula irradiada permanece morfológicamente íntegra, muitas vezes consegue realizar

uma ou duas mitoses e perde a capacidade de dividir-se inúmeras vezes. A radiação também induz a morte programada, entre os tipos existentes; na apoptose há ativação de enzimas (caspases) que promovem a hidrólise do DNA<sup>17</sup>.

A resposta dos diferentes tecidos à radiação depende da fase do ciclo celular em que suas células se encontram, sendo que as fases G2 e M da mitose são mais sensíveis à radiação, pois existe grande possibilidade de "fixação" de lesões radioinduzidas. Acredita-se que este fato ocorra devido à grande compactação do DNA, pois este aumenta a probabilidade de interação e de produzir alterações cromossômicas e morte celular. Além disto, a grande compactação da cromatina dificulta o acesso das enzimas reparadoras. A fase de síntese é a menos sensível devido ao alto metabolismo intracelular e ao pico das enzimas de reparo de quebras duplas (DNA-PKCs)<sup>18</sup>.

Para tratamentos, a radiação ionizante é utilizada habitualmente com doses fracionadas, em campos localizados<sup>19</sup>. No entanto, devido à necessidade de manter margens de segurança para o tratamento adequado, parte do tecido normal muitas vezes é incluída no campo a ser irradiado.

Os efeitos adversos no tecido podem manifesta-se rapidamente, em até três meses após o término do tratamento (efeito agudo); ou tardiamente, depois de três meses ou em até anos (efeito tardio)<sup>20</sup>.

Os tecidos de resposta rápida são aqueles que apresentam manifestações clínicas de lesão, em curto período de tempo, depois da radiação. São exemplos de tecidos de resposta rápida: pele, mucosas, tecido hemocitopoiético, tecido linfóide, aparelho digestório e certos tumores.

Os tecidos de resposta lenta são aqueles que apresentam alterações em tempo mais prolongado após a radiação. São eles: tecido ósseo, conjuntivo, muscular, nervoso e renal.

## NEFROPATIA APÓS IRRADIAÇÃO

O rim é considerado tecido de resposta subaguda e tardia à radiação, assim, suas alterações são observadas após certo espaço de tempo de exposição aos raios e de o dano celular tornar-se evidente<sup>21</sup>.

O efeito deletério da radiação ionizante no tecido renal é conhecido desde a virada deste século<sup>22</sup>. Porém, mais de cinco décadas decorreram para melhor compreensão das bases epidemiológicas e da classificação clínica destas lesões<sup>23-25</sup>.

A nefropatia radioinduzida manifesta-se após radioterapia localizada em lesões malignas abdominais, após irradiação de corpo inteiro realizada no condicionamento para transplante de medula óssea e após exposições acidentais à radiação<sup>26-28</sup>.

Depende de muitas variáveis, incluindo a dose de radiação, fracionamento da dose, volume irradiado, tempo de exposição, idade do paciente, anormalidades

anatômicas dos rins e utilização simultânea de agentes quimioterápicos.

A nefropatia após irradiação é classificada em<sup>29-31</sup>:

1. Nefropatia aguda por irradiação.
2. Nefropatia crônica por radiação.
3. Hipertensão benigna.
4. Hipertensão maligna tardia.
5. Proteinúria assintomática.

A nefropatia aguda é uma doença caracterizada por inflamação, trombose e degeneração celular<sup>31</sup>. O quadro histopatológico é típico das microangiopatias trombóticas e, na microscopia eletrônica, observa-se alargamento dos espaços subendoteliais, que são parcialmente ocupados pelo depósito de um material amorfo.

Há descrição de síndrome nefrótica como manifestação inicial do quadro clínico<sup>32</sup>.

Os pacientes que sobrevivem à fase aguda da doença geralmente apresentam melhora gradativa do estado geral<sup>33</sup>, embora todos permaneçam com déficit da função renal de maior ou menor gravidade e, frequentemente, progridam para nefropatia crônica<sup>34</sup>.

A nefropatia crônica por radiação pode surgir como um processo primário, sem história de pródrômo, ou secundariamente em pacientes que sobreviveram à fase aguda da doença, sendo aquela forma de melhor prognóstico<sup>35</sup>. O quadro clínico é de insuficiência renal que pode evoluir para uremia franca.

Embora não haja um consenso em relação à quantidade de dose que pode originar esta forma de lesão, especula-se que pequenas doses de radiação podem desencadear, em indivíduos suscetíveis, a perda crônica da função renal<sup>36</sup>.

A hipertensão benigna pode levar de dois a cinco anos após a radioterapia para desenvolver-se e associar-se ao quadro de nefropatia crônica. Os sintomas e complicações são os mesmos encontrados na síndrome hipertensiva em cerca de 50% dos casos<sup>37-39</sup>.

A hipertensão maligna tardia pode associar-se com o quadro de nefropatia aguda. Também pode desenvolver-se nos casos de nefropatia crônica ou como complicação da hipertensão benigna, sendo possível transcorrer de 2 a 11 anos até tornar-se evidente<sup>40,41</sup>.

Proteinúria isolada pode manifestar-se de forma intermitente ou persistente, algumas vezes em quantidade mínima, e sua detecção pode efetivar-se em média até 11 anos depois da radioterapia<sup>42,43</sup>.

Além da agressão direta sobre a célula epitelial, o tráfego aumentado de proteínas sobrecarrega a célula mesangial, induzindo maior produção de matriz extracelular<sup>44,45</sup>.

A nefropatia radioinduzida é essencialmente um processo degenerativo e de reação inflamatória<sup>46</sup>. As lesões intersticiais refletem as mudanças ocorridas nas outras estruturas e são, precocemente, observadas como edema intersticial com numerosas células inflamatórias. Posteriormente, infiltrados de células mononucleares e de fi-



broblastos, e desenvolve-se a fibrose progressiva<sup>47</sup>. Porém, não existe consenso no que se refere à sua patogênese, e não está definido um local único da lesão inicial<sup>48</sup>.

Todas as estruturas renais são atingidas, embora os túbulos e glomérulos sejam primariamente afetados<sup>49</sup>. As células dos túbulos contornados proximais apresentam vacuolização e gotas hialinas citoplasmáticas<sup>50</sup> que podem evoluir para degeneração e descamação das células epiteliais tubulares.

Os elementos mais sensíveis são epitélio tubular, endotélio glomerular, mesângio glomerular e membrana basal subendotelial e paredes arteriais. Ocorre degeneração subsequente de células musculares na parede arterial e depósito de fibrina, processos que levam à necrose fibrinoide e trombose<sup>51</sup>.

A lesão glomerular agrava-se pela elevação da pressão arterial sistêmica<sup>52</sup>. Entre as prováveis causas deste agravamento, está a ativação das plaquetas por produtos liberados pela célula endotelial lesada<sup>53</sup>. Neste caso, as plaquetas ativadas aderem ao endotélio e agregam-se com outras substâncias que facilitam a vasoconstrição local<sup>54</sup>.

Simultaneamente, ativa-se a cascata da coagulação intrínseca e fatores pró-coagulantes são liberados do tecido lesado<sup>54</sup>.

Após a lesão renal inicial, a alteração glomerular se agrava com a elevação da pressão arterial sistêmica e que, entre as prováveis causas deste agravamento, está a ativação das plaquetas por produtos liberados pela célula endotelial lesada<sup>55,56</sup>. As plaquetas ativadas aderem ao endotélio, agregam-se com outras substâncias que reforçam a agregação e facilitam a vasoconstrição local<sup>57,58</sup>. Simultaneamente, a cascata da coagulação intrínseca se ativa e libera fatores pró-coagulantes no tecido lesado<sup>59,60</sup>.

Outro fator agravante é a produção excessiva de colágeno tipos I e IV, assim como de fibronectina e laminina pelas células mesangiais<sup>61-63</sup>.

As células mesangiais têm receptores para lipoproteínas de baixa densidade que favorecem sua endocitose, levando ao acúmulo intracelular de lípidios que, por sua vez, estimula a proliferação e a síntese excessiva de matriz celular<sup>64-66</sup>. Há substituição das estruturas celulares especializadas por fibroblastos, colágeno e matriz mesenquimal, afetando irreversivelmente a função renal<sup>67,68</sup>.

Depois de estabelecida, a lesão renal é progressiva e irreversível e a busca de estratégias para terapias não convencionais<sup>69-71</sup>, aplicadas em doenças de difícil e complexo tratamento, tem sido historicamente um desafio para a medicina.

Dessa forma, devido à impotência que o rim apresenta em se proteger quando recebe doses acima do seu limite de tolerância<sup>72-74</sup>, o desenvolvimento de estratégias para evitar e/ou minimizar as lesões renais por irradiação tem gerado grande interesse na comunidade científica<sup>75</sup>.

## PERSPECTIVAS FUTURAS E A APLICAÇÃO DAS CÉLULAS-TRONCO

Desde a década de 1970 até o momento, o conhecimento sobre células-tronco (CT) vem crescendo exponen-

cialmente<sup>76-78</sup>. Dentre elas, um maior enfoque se deu no campo das CT adultas, com especial atenção para as obtidas da medula óssea, principalmente as células-tronco mesenquimais (CTMs)<sup>79-81</sup>.

As CTMs de múltiplas espécies de vertebrados adultos têm demonstrado habilidade de diferenciação além das células específicas de ossos, cartilagem, gordura, tendão e tecido muscular. De maneira singular, as CTMs possuem potencial de diferenciação em outros tipos celulares, como os formadores de tecidos como o hepático, o renal, o cardíaco e o neuronal<sup>82-84</sup>.

O benefício funcional das CTMs deve-se a sua habilidade de produção de fatores tróficos e de crescimento, os quais podem participar da regeneração tecidual estável<sup>85,86</sup>.

A medula óssea é o principal reservatório das CTMs, que são multipotentes e autorrenovam-se, tem capacidade de se diferenciar em diversas linhagens mesenquimais e sua maior abundância está nos tecidos com alta taxa de renovação, como os tecidos hematopoético e epitelial<sup>87,88</sup>.

Alguns trabalhos evidenciam que as CTMs possuem um papel imunomodulador<sup>89-91</sup>. Suprimem a resposta imune, através da inibição da proliferação de células T, B e *natural killer* (NK) e células apresentadoras de antígeno, via mecanismo de secreção parácrino<sup>92</sup>.

Atualmente, as CTMs podem ser utilizadas em três importantes áreas terapêuticas<sup>93</sup>:

- Reparo da lesão tecidual por neovascularização<sup>94</sup>.
- Regeneração de tecidos por atuação parácrina ou de quimiotaxia<sup>95</sup>.
- Revestimento com enxertos vasculares<sup>96</sup>.

A maioria dos tecidos de vertebrados adultos possui CT, que são responsáveis pela manutenção da homeostase e renovação celular em situações fisiológicas<sup>97</sup>.

Em situações patológicas, a velocidade de renovação celular ocorre de forma mais lenta do que a progressão da lesão tecidual, sendo insuficiente o número destas células na circulação<sup>98,99</sup>.

A vantagem do uso de CTMs para o tratamento dos danos da radiação é que elas têm-se mostrado resistentes à radiação ionizante<sup>100-102</sup> e com capacidade para sustentar a reconstituição hematopoética após a irradiação<sup>103,104</sup>. Além disso, as CTMs apresentam propriedades renotrópicas e potencial regenerativo tubular<sup>105,106</sup> e, uma vez que grande parte do rim é formada pela transdiferenciação epitelial-mesenquimal<sup>107,108</sup>, espera-se que as CTMs funcionem para a prevenção e reparo da nefropatia por irradiação.

No que diz respeito à possibilidade da aplicação desta terapêutica na prática clínica, trata-se de uma técnica de fácil e não invasiva administração (por terapia intravenosa); pode ser autóloga, alogênica, singênica ou xenogênica<sup>109,110</sup>. Além disso, as CTMs podem ser administradas como dose única ou em doses múltiplas após o dano renal.

A avaliação do potencial reparador da terapia celular com CTMs na lesão renal induzida por RI, em modelo

animal, constituiu-se em possibilidade futura de tratamento e/ou prevenção da lesão radioinduzida, na prática clínica<sup>111-114</sup>.

Em trabalhos realizados na Disciplina de Nefrologia da EPM/UNIFESP, CTMs foram isoladas da medula óssea de ratos, cultivadas em laboratório e injetadas em animais portadores de lesões renais aguda e crônica, radioinduzidas, para promover o reparo do dano nos rins.

CTMs foram obtidas do fêmur e da tibia de *Wistar* machos e a terapia celular foi via veia caudal, na sequência do tratamento. Aplicou-se radioterapia com simulador *Acuity Varian*, em *Wistar* fêmeas, na dose única de 8Gy em rim unilateral.

Os animais que receberam o tratamento radioterápico tiveram lesão renal por irradiação, indicada pelo aumento da creatinina sérica, pela redução do clearance de creatina e aumento da proteinúria. Diferentemente, ocorreu com os animais que receberam radioterapia e terapia celular que não desenvolveram a lesão renal.

Utilizaram CTMs dos machos para a marcação por imunofluorescência do cromossomo Y; esta técnica permitiu rastrear as CTMs, após a injeção, nos rins que receberam radioterapia, em diferentes dias.

Os resultados desta pesquisa mostraram que a terapia com CTMs apresentou efeito benéfico sobre a lesão renal induzida por RI, neste modelo experimental. A marcação do cromossomo Y das CTMs mostrou que as células-tronco injetadas migraram para o local da lesão.

Outro recente estudo em animais também mostram que as CTMs migraram da medula óssea para os locais de lesão por irradiação<sup>115</sup>, após a administração por via intravenosa. Estes animais receberam a dose única de 8Gy em corpo inteiro e, em seguida, foram tratados com a terapia celular.

Após o término do protocolo, CTMs foram encontradas na medula dos animais irradiados, na pele, osso, músculo e intestino, 82 dias após terapia celular e radioterapia.

O benefício do uso das CTMs, na prevenção e no reparo da lesão renal, em outros modelos experimentais, já foi comprovado<sup>116-118</sup> e possibilitou o início das pesquisas na prática clínica<sup>119-121</sup>. Contudo, o uso desta terapêutica em modelos de lesões causadas por irradiação é uma área extremamente nova.

Com estes estudos preliminares, a aplicação de CTMs apresentam-se como alternativa promissora na área de medicina regenerativa para o tratamento da nefropatia aguda após irradiação.

A prevenção e possível cura da doença renal progressiva tornam-se então um desafio para os próximos anos e, também, acredita-se que futuramente portadores de outras doenças ligadas à deficiência endotelial, como doenças degenerativas crônicas, poderiam beneficiar-se com a administração das CTM.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hinrichs RA, Kleinbach M (eds). *Energia e Meio Ambiente*, 3<sup>rd</sup> ed. Thomson: Rio de Janeiro/RJ, 2004, pp 336-343.
- Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. *Fisiologia*, 4<sup>th</sup> ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro/RJ, 2000, pp 58-73.
- Lacaz C da S, Coberth CE, Teixeira PA (eds). *Doenças Introgênicas*, 2<sup>nd</sup> ed. Sarvier: São Paulo/Brasil, 1970, pp 103-114.
- Blattmann H. Radiation physics. *Experientia* 1989; 45: 2-5.
- Sociedade Brasileira de Patologia Clínica, Sociedade Brasileira de Patologia, Sociedade Brasileira de Citopatologia. Nossa capa: Wilhelm Röntgen e a criação dos raios X. [http://www.scielo.br/scielo.pnp?script=sci\\_orcext&pid=/S1676-24442009000100001](http://www.scielo.br/scielo.pnp?script=sci_orcext&pid=/S1676-24442009000100001).
- Bresciani F, Auricchio F, Fiore C. Effects of X-rays on movements of sodium in human erythrocytes. *Radiat Res* 1964; 21: 394-412.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *A Situação do Câncer no Brasil*. INCA: Rio de Janeiro/RJ, 2006, pp 42-107.
- Karp G (ed). *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*. Wiley: United States of America, 1996, pp 673-743.
- Jonathan EC, Bernhard EJ, McKenna WG. How does radiation kill cells? *Elsevier Sci* 1999; 3: 77-83.
- Leak LV, Rosen VJ Jr. Early ultrastructural alterations in proximal tubular cells after unilateral nephrectomy and X-irradiation. *J Ultrastruct Res* 1966; 15: 326-348.
- Souza E, Macedo JPS. Correlações técnicas e ocupacionais da radiologia intervencionista. *J Vasc Bras* 2008; 7: 341-350.
- Travis EL (ed). *Primer of Medical Radiobiology* 2<sup>nd</sup> ed. 1989, pp: 59-81.
- Feinendegen L, Pollycove M. Biologic responses to low doses of ionizing radiation: detriment versus hormesis. Dose responses of cells and tissues. *J Nucl Med* 2001; 42: 17-27.
- Robbins ME, Bonsib SM. Radiation nephropathy: a review. *Scanning Microsc* 1995; 9: 535-560.
- Thompson MW, McInnes RR, Willard WW. *Genética Médica*, 5<sup>th</sup> ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro/RJ, 1993, pp 250-260.
- Boice JD Jr, Morin MM, Glass AG *et al*. Diagnostic X-ray procedures and risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. *JAMA* 1991; 265: 1290-1294.
- Berenbom M, Peters ER. Nucleic acid changes in the rat after total-body X-irradiation. *Radiat Res* 1956; 5: 515-527.
- Amaral A. Physical and biological dosimetry for risk perception in radioprotection. *Braz Arch Biol Technol* 2005; 48: 229-234.
- Eduardo MB de P, Novaes HMD. Análise de conformidades às normas técnicas de proteção radiológica dos serviços de radioterapia no Estado de São Paulo. *Cad Saúde Pública* 2004; 20: 256-267.
- Segreto HRC, Segreto RA. Revisão e atualização em radiobiologia. Aspectos celulares, moleculares e clínicos. *Folha Médica* 2000; 119: 9-27.
- Krochak RJ, Baker DG. Radiation nephritis. Clinical manifestations and pathophysiologic mechanisms. *Urology* 1986; 27: 389-393.
- Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: 141-145.
- 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.
- Richardson DB, Hamra G. Ionizing radiation and kidney cancer among Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2010; 173: 837-842.
- Palestro C, Fineman D, Goldsmith SJ. Acute radiation nephritis: its evolution on sequential bone imaging. *Clin Nucl Med* 1988; 13: 789-791.
- Adams MJ, Grant EJ, Kodama K *et al*. Radiation dose associated with renal failure mortality: a potential pathway to partially explain increased cardiovascular disease mortality observed after whole-body irradiation. *Radiat Res* 2012; 177: 220-222.
- Bloomfield DK, Schneider DH, Vertes V. Renin and angiotensin II studies in malignant hypertension after X-irradiation for seminoma. *Ann Intern Med* 1968; 68: 146-151.
- Robbins MEC, Hopewell JW. Physiological factors effecting renal radiation tolerance: a guide to the treatment of late effects. *Br J Cancer* 1986; 7: 265-267.



29. Hampton JC. Acute radiation effects in kidney. *Radiat Res* 1972; 52: 316-323.
30. Raju MR, Jett JH. RBE and OER variations of mixtures of plutonium alpha particles and X-rays for damage to human kidney cells (T-1). *Radiat Res* 1974; 60: 473-481.
31. Yildiz F, Atahan IL, Tuncel M, Konan A. The influence of dose per fraction on the pathogenesis of radiation nephropathy. *Australas Radiol* 1998; 42: 347-353.
32. Warthin AS. The changes produced in the kidneys by roentgen irradiation. *Am J Med Sci* 1907; 133: 737-746.
33. Phillips TL, Ross G. A quantitative technique for measuring renal damage after irradiation. *Radiology* 1973; 109: 457-462.
34. Madrazo A, Schwarz G, Churg J. Radiation nephritis: a review. *J Urol* 1975; 114: 822-827.
35. Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med* 2008; 36: 146-151.
36. James AP, Werner MM, Saunders AS, Harris MA. Persistence of X-ray-induced lethal sectoring in yeast. *Radiat Res* 1968; 34(3): 475-487.
37. Guttman PH, Andersen AC. Progressive intercapillary glomerulosclerosis in aging and irradiated beagles. *Radiat Res* 1968; 35: 45-60.
38. Rosen VJ, Cole LJ, Wachtel LW, Doggett RS. Ultrastructural studies of X-ray induced glomerular disease in rats subjected to unilateral nephrectomy and food restriction. *Lab Invest* 1968; 8: 260-268.
39. Michalowski A, Cullen BM, Burgin J, Rogers MA. Development of structural renal damage and its quantitation. *Br J Cancer* 1986; 53: 295-297.
40. Henry I, Kohn RF, Kallman CC *et al.* Late effects of whole-body X-irradiation in the mouse: some gross and histologic aspects of the development of morbidity prior to the terminal state, with special reference to the sonad, uterus, heart, liver, kidney, and submaxillary gland. *Radiat Res* 1957; 7: 407-435.
41. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H *et al.* Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2051-2058.
42. Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A *et al.* Studies of the mortality of atomic bomb survivors, report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res* 2012; 177: 229-243.
43. Lee CL, Wunderle K, Vasavada SP, Goldman HB. Reduction of radiation during fluoroscopic urodynamics: analysis of quality assurance protocol limiting fluoroscopic images during fluoroscopic urodynamics studies. *Urology* 2001; 78: 540-543.
44. Cohen EP, Regner K, Fish BL, Moulder JE. Stenotic glomerulotubular necks in radiation nephropathy. *J Pathol* 2000; 190: 484-488.
45. Gröne HJ, Hobbach J, Gröne EF. Modulation of glomerular sclerosis and interstitial fibrosis by native and modified lipoproteins. *Kidney Int Suppl* 1996; 56: S18-S22.
46. 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.
47. Steele BT, Lirenman DS. Acute radiation nephritis and the hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1979; 11: 272-274.
48. Hopes PJ, Gillete EL, Benjamin SA. The pathogenesis of radiation nephropathy in the dog. *Radiat Res* 1985; 104: 406-419.
49. Bargon G, Mönch H. Function and morphology of hypertrophic rabbit kidney after telecobalt-irradiation with 1000 to 4000 rad. *Strahlentherapie* 1970; 140: 693-704.
50. Avioli LV, Lazor MZ, Cotlove E *et al.* Early effects of radiation on renal function in man. *Am J Med* 1963; 34: 329-337.
51. McQuarrie IMD, Whipple GH. A study of renal function in roentgen ray intoxication: resistance of renal epithelium to direct radiation. *The Journal of Experimental Medicine* 1922; 35: 225-242.
52. Raij L, Azar S, Keane W. Mesangial immune injury, hypertension, and progressive glomerular damage in Dahl rats. *Kidney Int* 1984; 26: 137-143.
53. Churg J, Madrazo A. Radiation nephritis. *Perspect Nephrol Hypertens* 1977; 6: 83-96.
54. Böttcher HD. Changes in renal parenchyma induced by ionizing radiation and chemotherapy in animal experiments. *Strahlenther Onkol* 1986; 162: 503-513.
55. McKay DG. Blood coagulation and renal disease. *Perspect Nephrol Hypertens* 1973; 2: 771-807.
56. MacDonald MK, Clarkson AR, Davison AM. The role of coagulation in renal disease. *Perspect Nephrol Hypertens* 1973; 2: 809-828.
57. Kincaid-Smith P. Coagulation and renal disease. *Kidney Int* 1972; 2: 183-190.
58. Kincaid-Smith P. The role of coagulation in the obliteration of glomerular capillaries. *Perspect Nephrol Hypertens* 1973; 2: 871-890.
59. Riser BL, Cortes P, Zhao X *et al.* Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulate extracellular matrix formation in the rat. *J Clin Invest* 1992; 90: 1932-1943.
60. Liu D, Razzaque MS, Nazneen A *et al.* Role of heat shock protein 47 on tubulointerstitium in experimental radiation nephropathy. *Pathol Int* 2002; 52: 340-347.
61. Bencosme SA, Bergan BJ. The ultrastructure of human and experimental glomerular lesions. *Int Rev Exp Pathol* 1962; 1: 139-208.
62. Jennete JC, Ordóñez NG. Radiation nephritis causing nephrotic syndrome. *Urology* 1983; 22: 631-634.
63. Kösters S, Birzele H, Hienz HA, Baumbusch F. Kidney damage by ionizing radiation. *Eur Urol* 1981; 7: 115-117.
64. Chur GJ, Grishman E, Goldstein MH *et al.* Idiopathic nephrotic syndrome in adults: a study and classification based on renal biopsies. *New Engl J Med* 1965; 272: 165-174.
65. Washio M, Nanishi F, Okuda S *et al.* Alpha tocopherol improves focal glomerulosclerosis in rats with adriamycin-induced progressive renal failure. *Nephron* 1994; 68: 347-352.
66. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG *et al.* Altered glomerular permeability and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 1982; 22: 112-126.
67. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384-394.
68. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Increased ammoniogenesis as a determinant of progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 654-657.
69. Wardle EN. Fibrin in renal disease: functional considerations. *Clin Nephrol* 1974; 2: 85-92.
70. Suzuk Y, Churg J, Grishman E *et al.* The mesangium of the renal glomerulus. Electron microscopic studies of pathologic alterations. *Amer J Pathol* 1963; 43: 555-578.
71. Bölling T, Schuck A, Rübke C *et al.* Therapy-associated late effects after irradiation of malignant diseases in childhood and adolescence. Feasibility analyses of a prospective multicenter register study. *Strahlenther Onkol* 2006; 182(8): 443-449.
72. Kapur S, Chandra R, Antonovych T. Acute radiation nephritis: light and electron microscopic observations. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101: 469-473.
73. Wachholz BW, Casarett GW. Radiation hypertension and nephrosclerosis. *Radiat Res* 1970; 1: 39-56.
74. Shapiro AP, Cavallo T, Cooper W *et al.* Hypertension in radiation nephritis. *Arch Intern Med* 1977; 137: 848-851.
75. Palevsky PM. Epidemiology of acute renal failure: the tip of the iceberg. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 6-7.
76. Ramalho-Santos M, Willenbring H. On the origin of the term "stem cell". *Cell Stem Cell* 2007; 1: 35-38.
77. Patschan D, Plotkin M, Goligorsky MS. Therapeutic use of stem and endothelial progenitor cells in acute renal injury. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 1-8.
78. Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood* 2003; 102: 3483-3493.
79. Caplan AI. Why are MSCs therapeutic? New data: new insight. *J Pathol* 2009; 217: 318-324.
80. François M, Romieu-Mourez R, Li M, Galipeau J. Human MSC suppression correlates with cytokine induction of indoleamine 2,3-dioxygenase and bystander M2 macrophage differentiation. *Mol Ther* 2012; 20: 187-195.



81. Brooke G, Cook M, Blair C *et al*. Therapeutic applications of mesenchymal stromal cells. *Semin Cell Dev Biol* 2007; **18**: 846-858.
82. Guarita-Souza LC, Carvalho KAT, Rebelatto C *et al*. A comparação entre o transplante de células tronco mononucleares e mesenquimais no infarto do miocárdio. *Braz J Cardiovasc Surg* 2005; **20**: 270-278.
83. Verfaillie CM. Adult stem cells: assessing the case for pluripotency. *Trends Cell Biol* 2002; **12**: 502-508.
84. Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M *et al*. Clarification of the nomenclature for MSC: the international society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy* 2005; **7**: 393-395.
85. Sujata L, Chaudhuri S. Stem cell niche, the microenvironment and immunological crosstalk. *Cell Mol Immunol* 2008; **5**: 107-112.
86. Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches. *Science* 2006; **311**: 1880-1885.
87. Alhadlaq A, Mao Jeremy J. Mesenchymal stem cells: isolation and therapeutics. *Stem Cells and Dev* 2004; **13**: 436-448.
88. Daley GQ, Goodell MA, Snyder EY. Realistic prospects for stem cell therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; pp 398-418.
89. Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood* 2007; **110**: 3499-3506.
90. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M *et al*. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002; **99**: 3838-3843.
91. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; **105**: 1815-1822.
92. Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S *et al*. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood* 2006; **107**: 1484-1490.
93. Giordano A, Galderisi U, Marino IR. From the laboratory bench to the patient's bedside an update on clinical trials with mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol* 2007; **211**: 27-35.
94. Covas DT, Panepucci RA, Fontes AM *et al*. Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene-expression profile with CD146+ perivascular cells and fibroblasts. *Exp Hematol* 2008; **36**: 642-654.
95. 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**: 1626-1635.
96. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units of evolution. *Cell* 2000; **100**: 157-168.
97. Jiang XX, Zhang Y, Liu B *et al*. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2005; **105**: 4120-4126.
98. Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med* 2003; **9**: 702-712.
99. Meirelles L da S, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci* 2006; **119**: 2204-2213.
100. Chen MF, Lin CT, Chen WC *et al*. The sensitivity of human mesenchymal stem cells to ionizing radiation. *Int J Oncol Biol Phys Radiat* 2006; **66**: 244-253.
101. Stewart FM, Zhon S, Lambert JF *et al*. Host marrow stem cell potential and engraftability at varying times after low-dose whole-body irradiation. *Blood* 2001; **98**: 1246-1251.
102. Drouet M, Mourcin F, Grenier N *et al*. Mesenchymal stem cells rescue CD34+ cells from radiation-induced apoptosis and sustain hematopoietic reconstitution after coculture and cograftering in lethally irradiated baboons: is autologous stem cell therapy in nuclear accident settings hype or reality? *Bone Marrow Transplant* 2005; **35**: 1201-1209.
103. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: Nature, biology, and potential applications. *Stem Cells* 2001; **19**: 180-192.
104. Bydlowski SP, Debes AA, Maselli LMF, Janz FL. Características biológicas das células-tronco mesenquimais. *Rev Bras Hematol Hemoterap* 2009; **1**: 25-35.
105. Morigi M, Imbuti B, Zoja C *et al*. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 1794-1804.
106. Herrera MB, Bussolati B, Bruno S *et al*. Mesenchymal stem cells contribute to the renal repair of acute tubular epithelial injury. *Int Mol Med* 2004; **14**: 1035-1041.
107. Morigi M, Benigni A, Remuzzi G, Imberti B. The regenerative potential of stem cells in acute renal failure. *Cell Transplant* 2006; **15**: 111-117.
108. Raff M. Adult stem cell plasticity: Fact or artifact? *Annu Rev Cell Dev Biol* 2003; **19**: 1-22.
109. Deng W, Han Q, Liao L *et al*. Allogeneic bone marrow-derived flk-1+Sca-1- mesenchymal stem cells leads to stable mixed chimerism and donor-specific tolerance. *Exp Hematol* 2004; **32**: 861-867.
110. Almeida-Porada G, El Shabrawy D, Porada C, Zanjani ED. Differentiative potential of human metanephric mesenchymal cells. *Exp Hematol* 2002; **30**: 1454-1462.
111. Lemoli RM, Bertolini F, Cancedda R *et al*. Stem cell plasticity: time for a reappraisal? *Haematologica* 2005; **90**: 360-381.
112. Zago MA, Covas DT (eds). *Células Tronco, A Nova Fronteira da Medicina*. Atheneu: São Paulo, 2006, pp 3-20.
113. Kumar V, Abbas KA, Fausto N (eds). *Pathologic Basis of Disease*. 7<sup>th</sup> ed. Elsevier: Philadelphia, 2005, pp 91-94.
114. Matsumura G, Miyagawa-Tomita S, Shin'oka T *et al*. First evidence that bone marrow cells contribute to the construction of tissue-engineered vascular autografts in vivo. *Circulation* 2003; **108**: 1729-1734.
115. Bensidhoum M, Chapel A, François S *et al*. Homing of in vitro expanded Stro-1- or Stro-1+ human mesenchymal stem cells into the NOD/SCID mouse and their role in supporting human CD34 cell engraftment. *Blood* 2004; **103**: 3313-3319.
116. Klahr S, Morrissey JJ. The role of growth factors, cytokines and vasoactive compounds in obstructive nephropathy. *Semin Nephrol*, 1998; **18**: 622-632.
117. 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.
118. Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M *et al*. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche. *Stem Cells* 2008; **26**: 151-162.
119. Le Blanc K, Ringden O. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *J Intern Med* 2007; **262**: 509-525.
120. Kassem M, Kristiansen M, Abdallah BM. Mesenchymal stem cells: cell biology and potential use in therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; **95**: 209-214.
121. Araújo JD, Araújo FJD, Ciorlin E *et al*. A terapia celular no tratamento da isquemia crítica dos membros inferiores. *J Vasc Bras* 2005; **4**: 357-365.

# GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL RECORRENTE

Janaina Padula Picotti  
João Egídio Romão Junior



## INTRODUÇÃO

A glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) é uma importante causa de doença renal crônica terminal (DRCT) com possibilidade de recorrência pós-transplante renal. Caracteriza-se como uma síndrome clínico-patológica que se manifesta com proteinúria, usualmente nefrótica, associada a lesão glomerular esclerótica segmentar e focal e apagamento dos processos podocitários<sup>1-3</sup>. De forma etiológica, a GESF pode ser classificada como primária (idiopática) ou secundária a diversas condições clínicas (Quadro 37.1)<sup>2</sup>. A patogênese da GESF primária não é exatamente conhecida, mas aparentemente existe um fator de permeabilidade circulante que induz lesão ao epitélio glomerular visceral, resultando na formação das lesões segmentares dessa glomerulopatia<sup>4,5</sup>.

A análise dos pacientes com GESF primária tem mostrado que 40 a 60% dos pacientes desenvolvem DRCT em 10 a 20 anos e a recorrência pós-transplante ocorre em aproximadamente 30%<sup>6,7</sup>. Após o transplante renal, a GESF é caracterizada como recorrente quando o paciente, previamente, já possuía diagnóstico histológico desta doença ou como GESF *de novo*, quando o receptor originalmente não apresentava GESF<sup>6,8-10</sup>.

Como o mecanismo patogênico e o tratamento são significativamente diferentes entre as formas primária e secundária do rim nativo, e também entre a GESF recorrente e a *de novo* do transplante renal, torna-se importante ao nefrologista conhecer cada uma destas entidades para realizar um diagnóstico clínico e patológico cuidadoso, proporcionando assim seu tratamento adequado.

Quadro 37.1 – Classificação etiológica da GESF.

GESF primária ou idiopática	
GESF Secundária	
1. Familiar/genética	
A.	Mutação na $\alpha$ -actinina-4
B.	Mutação na podocina
C.	Mutação no gene do tumor de Willms-1
D.	Mutação na $\beta$ -integrina
2. Associada a vírus	
A.	HIV-1 (nefropatia associada ao HIV)
B.	Parvovírus B19
3. Induzida por drogas	
A.	Heroína
B.	Interferon $\alpha$
C.	Lítio
D.	Pamidronato
4. Mediada por resposta adaptativa funcional e estrutural	
A.	Redução de massa renal
	Oligomeganeftromia
	Agenesia renal unilateral
	Displasia renal
	Nefropatia do refluxo
	Sequela de necrose cortical
	Ablação renal cirúrgica
	Nefropatia crônica do enxerto
	Qualquer doença renal com redução dos néfrons funcionais
B.	Inicialmente massa renal normal
	Hipertensão ou obesidade
	Ateroembolismo ou outro processo vaso-oclusivo
	Doença cardíaca cianótica congênita
	Anemia falciforme

## CLASSIFICAÇÃO

Uma vez que a GESF primária e secundária incluem diferentes subtipos morfológicos que podem ter implicações prognósticas e terapêuticas diferentes, para melhor diferenciação destas formas, em 2004, foi proposta por D'Agati *et al* a classificação de Columbia<sup>2</sup>. Esta é uma classificação morfológica dessa glomerulopatia, baseada nas características glomerulares observadas a microscopia óptica, imunofluorescência e microscopia eletrônica. Nos casos de GESF, a imunofluorescência geralmente não demonstra depósito de imunoglobulina ou de complemento, mas algumas vezes pode ocorrer depósito granular focal e segmentar de IgM e da fração C3 do complemento sérico, dentro de área de esclerose glomerular segmentar e hialinose<sup>2,3</sup>. A microscopia eletrônica frequentemente apresenta alterações na ultraestrutura podocitária, incluindo hipertrofia, apagamento do processo podocitário, transformação das microvilosidades e destacamento da membrana basal glomerular (MBG)<sup>2,3</sup>. A classificação de Columbia qualificou as lesões da GESF em cinco variantes: variante colapsante, variante apical (*tip lesion*), variante celular, variante peri-hilar e GESF não especificada ou usual (Quadro 37.2)<sup>2,11,12</sup>.

Quadro 37.2 – Classificação de Columbia.

Tipo I: Variante apical	Esclerose segmentar na origem do túbulo proximal
Tipo II: Variante celular	Hiperplasia endocapilar
Tipo III: Variante colapsante	Hipertrofia epitelial, hiperplasia e colapso do tufo glomerular
Tipo IV: Variante peri-hilar	Esclerose segmentar próximo ao hilo vascular
Tipo V: GESF usual	Sem características específicas

Para aplicar esta classificação são utilizados critérios de inclusão e exclusão para cada variante. O diagnóstico da GESF usual necessita da exclusão das quatro outras variantes, sendo definida por consolidação segmentar ou focal do tufo glomerular, com aumento da matriz extracelular e obliteração do lúmen do capilar; esta é a forma mais comum de GESF e considerada como sinônimo de GESF clássica e outras variantes estruturais que podem estar envolvidas na GESF usual durante o curso da progressão da doença.

A variante peri-hilar precisa que as variantes celular, apical e colapsante sejam excluídas e mais os seguintes critérios: pelo menos 1 glomérulo com hialinose peri-hilar, com ou sem esclerose e mais de 50% do glomérulo com lesão segmentar com esclerose e/ou hialinose peri-hilar. Embora esta variante ocorra na GESF primária, muitos casos de variante peri-hilar são diagnosticados em formas secundárias de GESF mediadas por hipertensão e hiperfiltração glomerular ou por adaptação após perda de massa renal.

Já a variante celular requer a exclusão das variantes apical e colapsante e é caracterizada por pelo menos um glomérulo com hiperplasia endocapilar, envolvendo pelo menos 25% do tufo glomerular e causando oclusão do lúmen capilar, e costuma ser considerada o estágio inicial no desenvolvimento da lesão esclerótica segmentar.

A variante apical necessita da exclusão da variante colapsante, com pelo menos uma lesão segmentar envolvendo o ápice do glomérulo adjacente à origem do túbulo proximal. Esta variante é geralmente acompanhada por grave síndrome nefrótica, altamente sensível a corticoides e com alta frequência de remissão completa e sobrevivência renal.

Por fim, a variante colapsante definida por colapso e esclerose do tufo glomerular associada à hipertrofia e à hiperplasia podocitária em pelo menos um glomérulo tem um curso agressivo, com frequente disfunção renal na apresentação e rápida progressão para DRCT. Esta variante é tanto observada na forma primária quanto na secundária de GESF, incluindo a nefropatia associada ao HIV, infecção pelo parvovírus B19, toxicidade pelo pamidronato, nefropatia crônica do enxerto e ateroembolismo<sup>2,4,13-15</sup>.

## GESF RECORRENTE

A GESF recorrente, descrita pela primeira vez em 1972 por Hoyer *et al*<sup>16</sup> e Raij *et al*<sup>17</sup>, é definida como o desenvolvimento da mesma doença glomerular preexistente no enxerto renal, documentada previamente ao transplante através da biópsia do rim nativo<sup>6,8</sup>. O primeiro sinal da recorrência da GESF é o aparecimento da proteinúria, que geralmente é maciça e precoce, podendo ocorrer com poucas horas após o transplante renal<sup>12,18</sup>, sendo que a maioria dos estudos relata que a recorrência da GESF ocorre nas primeiras 2 a 4 semanas após o transplante<sup>13</sup>. Já as alterações histopatológicas na microscopia óptica ocorrem mais tardiamente na progressão da glomerulopatia<sup>12,18</sup>, entretanto, o apagamento dos processos podocitários na microscopia eletrônica torna-se aparente com uma semana do desenvolvimento da recorrência<sup>12,19</sup>.

É importante saber que, apesar da recorrência da GESF, existem outras causas de proteinúria após o transplante renal, como lesão por isquemia-reperfusão, proteinúria decorrente dos rins nativos, rejeição aguda, drogas, infecções, nefropatia crônica do enxerto, ultrafiltração e outras causas secundárias (hipertensão arterial sistêmica e *diabetes mellitus*)<sup>12</sup>, sendo às vezes difícil diferenciar a causa da síndrome nefrótica pós-transplante renal.

Dessa forma, Broyer *et al*<sup>20</sup> e Garcia *et al*<sup>21</sup> sugeriram os seguintes critérios para que a síndrome nefrótica pós-transplante possa ser considerada GESF recorrente:

- Receptor com história passada de síndrome nefrótica com biópsia comprovada de GESF.
- Biópsia tardia do enxerto demonstrando padrão sugestivo de GESF.
- Rápido desenvolvimento de síndrome nefrótica após o transplante (esse critério não é obrigatório).



## INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO

A incidência de recorrência da GESF primária é de cerca de 30 a 50% após o primeiro transplante e está associada ao aumento de falência do enxerto<sup>1,6,7,12,13,22-26</sup>. Após a primeira falência do enxerto por recorrência, o risco de nova recorrência é exponencial no segundo e demais enxertos, girando em torno de 80 a 100%<sup>13,26,28,29,40</sup>. De maneira geral, a GESF pode ser considerada a doença glomerular com maior recorrência e maior gravidade após o transplante renal.

Os principais fatores de risco para recorrência são descritos abaixo:

- crianças e jovens com GESF primária com idade entre 6 e 15 anos<sup>1,12,13,22,31</sup>;
- rápida progressão desta doença glomerular primária para DRCT (geralmente em menos de 3 anos do diagnóstico)<sup>1,12,13,22,31-37</sup>;
- rápido aparecimento de proteinúria no enxerto renal<sup>12,13,31,35</sup>;
- presença de proteinúria importante pré-transplante<sup>12,13,31,35</sup>;
- recorrência em enxerto prévio com perda da sua função<sup>1,8,13</sup>;
- pacientes com hiperplasia mesangial difusa no rim nativo<sup>1,8,12,13,36-38</sup>;
- GESF colapsante<sup>1,25,39,40</sup>;
- maior possibilidade de recorrência entre os doadores vivos relacionados do que em doadores falecidos ou distintos<sup>12,13,24,30,40</sup>;
- pacientes caucasianos têm risco maior de recorrência que os não caucasianos<sup>12,22,24,36,42</sup>.

Quanto à predominância no sexo feminino, Sener *et al*<sup>31</sup> e Dall'Amico *et al*<sup>35</sup> encontraram alta recorrência em mulheres, embora outros estudos não tenham relatado essa mesma evidência.

Em relação à GESF secundária, não ocorre recorrência, em virtude, provavelmente, de essa entidade ter como mecanismo principal a hiperfiltração e não a relação com fatores imunológicos, por esta razão considerase importante diferenciar a GESF primária da secundária antes da realização do transplante<sup>1,13</sup>. Já as formas familiares de GESF costumam ter baixa incidência de recorrência pós-transplante, entretanto, nos pacientes com mutações do gene NPHS2 (podocina), a incidência de recorrência pode aproximar-se à da GESF primária, em torno de 30%<sup>1,12,13,24,43-47</sup>.

## DIAGNÓSTICO

A GESF recorrente pode ser sintomática precocemente pós-transplante, como já citado anteriormente, e o primeiro sinal da recorrência é a proteinúria, geralmente maciça<sup>12,48,49</sup>, que pode ocorrer precocemente nas primeiras 48 a 72 horas após o transplante. Associado à proteinúria pode ocorrer o declínio nos níveis séricos de albumina, edema generalizado, hipertensão arterial, hematúria, com consequente insuficiência renal aguda com necessidade de diálise<sup>12,31</sup>. Também pode ocorrer perda do enxerto renal em 40 a 50% dos casos<sup>21,28</sup>.

Em pacientes com GESF primária pré-transplante, com frequência, é difícil distinguir a proteinúria secundária à GESF recorrente da proteinúria dos rins nativos no pós-transplante imediato. Portanto, para melhor diferenciação Mylask *et al*<sup>50</sup> reportaram que a proteinúria maior que 1,5g/dia e/ou proteinúria maior que 0,5g/dia que aumenta ao longo das três semanas pós-transplante, com queda da albumina sérica, sugere fortemente GESF recorrente. Por outro lado, a proteinúria do rim nativo geralmente diminui ao longo das primeiras três semanas, mas pode persistir até nove semanas após o transplante<sup>12,50,51</sup>.

O diagnóstico definitivo é feito somente com a biópsia renal. Nas primeiras semanas após recorrência, as biópsias, na maioria dos casos, apresentam alterações mínimas ou nenhuma alteração à microscopia óptica e apagamento dos processos podocitários à microscopia eletrônica<sup>12,37</sup>. Ao longo do curso mais tardio da recorrência, as biópsias, à microscopia óptica, podem demonstrar lesões características da GESF com frequente fidelidade à mesma variante do rim nativo<sup>12,27</sup>.

Como a maioria dos casos de GESF recorrente no período dos dois primeiros anos pós-transplante, qualquer proteinúria que ocorra após este período geralmente é atribuída à nefropatia crônica do enxerto<sup>12</sup>.

## HISTOPATOLOGIA

Como referido anteriormente, no início da recorrência a lesão histopatológica usualmente é de doença de lesões mínimas (DLM), com apagamento generalizado do processo podocitário e transformação dos microvilos dos podócitos na microscopia eletrônica<sup>1,27,40,50-52</sup>. Depois de dois a seis meses da recorrência, diversas biópsias demonstraram redução das lesões de DLM e aumento das características de GESF, apresentando lesões segmentares da GESF, com despregamento dos podócitos, proliferação mesangial<sup>1,13</sup>. Shimizer *et al*<sup>1</sup> e Swaminathan *et al*<sup>39</sup> mostraram, em um grupo de 29 pacientes, que as características clínicas e morfológicas da GESF colapsante no enxerto renal são idênticas à da GESF colapsante primária, sugerindo que a GESF colapsante do rim nativo frequentemente recorre após o transplante com características morfológicas idênticas, e que a classificação de Columbia é útil para prever a recorrência após o transplante. Ijpelaar *et al*<sup>27</sup> e outros<sup>1,12</sup> também reconheceram a fidelidade da classificação de Columbia ao identificar a variante presente na GESF recorrente com a variante do rim nativo. Eles observaram 19 pacientes com GESF recorrente e encontraram 81% de concordância entre a variante da doença primária com a variante da doença recorrente.

A partir destes dados foi proposta três formas distintas de recorrência:

- Tipo I – variante da recorrência igual à do rim nativo.
- Tipo II – variante da recorrência igual à do rim nativo, porém com um período prévio de DLM.
- Tipo III – variante da recorrência diferente à do rim nativo.

## PATOGÊNESE

A GESF é considerada uma doença podocitária<sup>1,52</sup> que tem como provável causa a presença de um fator circulante que aumenta a permeabilidade glomerular às proteínas. Esta hipótese é suportada pela frequente recorrência rápida, por vezes imediata, após o transplante renal, também por pacientes que perderam o enxerto previamente por recorrência da GESF, que apresentam aproximadamente 100% de recorrência em outros enxertos, e outro fato seria que quando utilizamos o soro de pacientes com GESF recorrente ocorre aumento da permeabilidade glomerular *in vitro* ou quando aplicado em ratos causa proteinúria nestes animais<sup>1,5,13,53-57</sup>. Somando a todos estes fatores, o tratamento dos pacientes com esta doença através de plasmáfese ou imunoadsorção induzem a remissão da proteinúria<sup>1</sup>.

Shalhoub foi o primeiro a propor a presença de um mediador químico secretado pelas células T que seria tóxico à MBG, sendo uma possível causa de glomerulopatia<sup>58</sup>. Após uma década, em 1990, Savin *et al*<sup>59</sup> desenvolveram *in vitro* um ensaio para quantificar a atividade do fator de permeabilidade circulante e conseguiram isolar um fator parcialmente purificado em torno de 50kD de peso molecular, o qual aumentava a permeabilidade dos glómerulos à albumina; e a presença deste fator no soro dos pacientes com GESF previamente ao transplante predizeria a frequência de recorrência da GESF, de forma dose-dependente, ou seja, quanto maior o nível deste fator no soro dos pacientes maior a probabilidade de recorrência, podendo chegar a 100% quando em níveis muito elevados<sup>13,59</sup>.

Em outro estudo publicado em 2010, Savin *et al*<sup>60,61</sup> caracterizaram que este fator de permeabilidade circulante poderia ser uma proteína de baixo peso molecular, com 30 a 50KD, hidrofóbica, com carga aniônica, com vários sítios de glicação, que a determinaria afinidade pela proteína A, galactose e substâncias catiônicas. Esta proteína seria uma citocina-1 cardioprotetora *like* (CLC-1), uma citocina membro da família da interleucina-6, que causaria as mesmas alterações glomerulares causadas pelo fator de permeabilidade circulante na GESF<sup>1,5, 12,52,60-62</sup>.

Os podócitos possuem diversas funções, incluindo: filtração glomerular, biossíntese e manutenção da arquitetura do capilar glomerular<sup>1,32,63-69</sup>. As anormalidades estruturais e funcionais dos podócitos causadas por este fator circulante levam a alterações na permeabilidade glomerular associada a proteinúria, tanto como o colapso do capilar glomerular como a esclerose segmentar na GESF<sup>1,70,71</sup>.

Os mecanismos pelos quais o fator circulante causa a lesão podocitária são indeterminados, mas existem diversas hipóteses. A lesão podocitária pode ser por efeito direto do fator circulante na nefrina e podocina nos podócitos<sup>12,52</sup>. Outros mecanismos propostos incluem alteração da fosforilação celular nas proteínas dos podócitos, alteração na atividade das proteases e indução da atividade da cinase integrina-*like* que resultam no destacamento dos podócitos da MBG<sup>12,72,73</sup>. Este fator também

pode causar inibição da síntese de óxido nítrico, provavelmente por regulação positiva sobre a dimetilarginina, que é um inibidor endógeno sobre toda a síntese do óxido nítrico. Isso resulta na perda do efeito antifibrótico no mesângio do óxido nítrico, levando à glomerulosclerose progressiva<sup>1,74</sup>.

Outras pesquisas reforçam a correlação entre o fator circulante e a patogênese da GESF recorrente. Uma destas seria a identificação de um efeito neutralizante do soro normal contra o soro dos pacientes doentes, causando o desaparecimento do efeito do fator circulante<sup>12,75,76</sup>. Na urina de pacientes com GESF foi encontrada uma substância que neutraliza o fator circulante, sugerindo que um inibidor deste fator é perdido na urina destes pacientes<sup>12,77</sup>. Outra evidência seria que, apesar da remissão da GESF induzida pela ciclosporina, os pacientes continuam apresentando o fator circulante<sup>12,75</sup>. Adicionalmente, a atividade deste fator também foi evidenciada na mutação homozigótica do gene NPHS2<sup>12,78</sup>. Todos esses achados sugerem que a possibilidade da deficiência de um inibidor do fator circulante seria um dos causadores da lesão podocitária.

A patogênese da recorrência da GESF difere se ela é hereditária ou esporádica. A GESF que se desenvolve após transplante renal nos pacientes com mutação no gene NPHS1 é devido a um anticorpo antinefrina preexistente no receptor do enxerto renal<sup>12,79</sup>. Já em pacientes homozigóticos para a mutação NPHS2, foi inicialmente relacionada ao anticorpo antipodocina, entretanto, nenhum anticorpo foi demonstrado até hoje<sup>12,80</sup>. Caridi *et al*<sup>81</sup> propuseram a possibilidade de existir uma mutação heterozigótica do gene NPHS2 no rim doado, levando à persistência da proteinúria no receptor com GESF recorrente.

## TRATAMENTO

O manejo da GESF recorrente é muito controverso, mas diversos estudos, devido à provável presença de um fator de permeabilidade circulante na patogênese da doença, sugerem a plasmáfese como eficaz para induzir a remissão da recorrência<sup>1,12,13,24,32</sup>. Artero *et al* e Savin *et al*<sup>59</sup> demonstraram que a plasmáfese induziu a remissão da proteinúria em mais de 50% dos pacientes, com diminuição do fator circulante e reversão do apagamento dos processos podocitários<sup>12,24,59,82,83</sup>. Dall'Amico *et al*<sup>35</sup> utilizaram a plasmáfese para induzir a remissão e associaram um curso de dois meses de ciclofosfamida para sustentar a remissão<sup>12,35</sup>.

Ao longo das últimas duas décadas, vários estudos demonstraram diferentes graus de sucesso da plasmáfese<sup>12</sup>. Entretanto, o maior benefício foi encontrado quando utilizada precocemente na recorrência, principalmente quando ela ocorre com menos de um mês após o transplante<sup>12,37,84,85</sup>. A maioria dos estudos tem relatado uma diminuição em torno de 80% na proteinúria com as sessões de plasmáfese. Deegens *et al*<sup>86</sup> e outros<sup>13,24</sup> reportaram que 13 pacientes com GESF recorrente foram tratados com plasmáfese e comparados com 10 pacien-

tes que também desenvolveram recorrência, porém antes do uso da plasmaférese como modalidade de tratamento. A plasmaférese foi iniciada em 85% dos pacientes com 14 dias do início da proteinúria. Dos 13 pacientes tratados com plasmaférese, dois pacientes perderam os enxertos no primeiro mês pós-transplante por rejeição, e os 11 restantes conseguiram remissão completa (n = 7) e parcial (n = 4). Dos 11 pacientes com remissão, sete mantiveram-se em remissão depois do tratamento com plasmaférese, enquanto quatro necessitaram prolongar o tratamento com repetidas sessões de plasmaférese (em torno de 58 sessões) devido ao aumento da proteinúria após interrupção do tratamento.

O número de sessões para o tratamento da recorrência é variável. A maioria dos pacientes tem necessitado em torno de 8 a 12 sessões para alcançar a remissão<sup>24</sup>. Os melhores resultados ocorrem usando protocolo com plasmaférese com troca de uma a duas vezes o volume plasmático, durante três dias consecutivos, seguido por dias alternados, até completar um total de 9 a 10 sessões de tratamento, utilizando albumina a 5% para reposição<sup>12,24,87</sup>. Alguns protocolos têm utilizado plasmaférese de forma mais espaçada para a manutenção da remissão. Uma porção significativa dos pacientes necessita de longo período de plasmaférese, principalmente os adultos<sup>12,88</sup>.

Plasmaférese pré-transplante renal, aparentemente, previne ou pelo menos atrasa a recorrência da GESF em pacientes de alto risco<sup>12,51,89</sup>. Gohh *et al*<sup>89</sup> avaliaram o efeito desta terapia profilática em 10 pacientes com alto risco de recorrência. Cinco destes pacientes receberam profilaxia e os outros cinco não receberam. O grupo submetido à profilaxia não apresentou recorrência, entretanto, o outro grupo, sem profilaxia, apresentou 60% de recorrência. O protocolo utilizado neste estudo foi de oito sessões de plasmaférese ao longo de duas semanas. Os pacientes com doadores vivos iniciaram o tratamento uma semana antes do transplante, já os com doadores falecidos receberam a primeira sessão em 24 horas do transplante. O mecanismo preciso para esta prevenção da recorrência com a plasmaférese não é bem definido, mas pode ser decorrente da supressão da formação do fator circulante<sup>51</sup>.

Como descrito na patogênese, Savin *et al*<sup>59</sup> demonstraram que o fator circulante tem afinidade pela proteína A<sup>12,59,62</sup>. Então, Dantal *et al*<sup>90,91</sup> utilizaram uma coluna de imunoabsorção da proteína A como terapia para pacientes com GESF recorrente e obtiveram diminuição da proteinúria em cerca de 82% dos pacientes<sup>12,90,91</sup>. Mas, apesar da eficácia para reduzir a proteinúria, esta terapia tem sido utilizada em associação com plasmaférese.

Alguns relatos sugerem que altos níveis sanguíneos de inibidores de calcineurina facilitaram a indução de remissão da proteinúria na GESF recorrente<sup>24,92</sup>. O efeito imunossupressor da ciclosporina nesta doença seria o resultado da inibição da ativação dos linfócitos T *helper* e inibição da liberação de citocinas. Sharma *et al*<sup>93</sup> postularam que alguns efeitos da ciclosporina podem ser mediados pelo aumento do AMP cíclico glomerular. Assim,

a ciclosporina teria um efeito direto antiproteínico contra os podócitos e efeito estabilizador sobre o citoesqueleto de actina nos podócitos, os quais seriam independentes dos seus efeitos sobre os linfócitos T<sup>1</sup>. Como os resultados com a plasmaférese são muitos variáveis, melhores resultados são alcançados com a intensificação da imunossupressão com os inibidores de calcineurina ou ciclofosfamida, associados à plasmaférese<sup>13,94</sup>.

Outra droga que pode ser utilizado seria o rituximabe, um anticorpo anti-CD20 localizado nos linfócitos B, que causa depleção seletiva dos linfócitos B<sup>12,95</sup>. Alguns relatos de casos notaram remissão da recorrência da GESF em pacientes tratados com rituximabe e combinação com plasmaférese<sup>12,88</sup>. Mas sua utilização ainda é controversa.

Além do sistema imunológico, o sistema renina-angiotensina-aldosterona pode estar envolvido na patogênese da recorrência da GESF. Mizuiri *et al*<sup>49</sup> demonstraram aumento dos receptores de angiotensina II nos glomérulos de pacientes com GESF recorrente, e Hubsch *et al*<sup>96</sup> encontraram máximo benefício e remissão sustentada em pacientes com recorrência, obtidos com a combinação de plasmaférese e inibidores da enzima de conversão de angiotensina e/ou bloqueadores do receptor de angiotensina. Apesar disso, o uso destes medicamentos no manejo inicial da GESF recorrente ainda não está bem estabelecido.

Em virtude das informações expostas acima, a combinação de plasmaférese com altas doses de inibidores de calcineurina com ou sem rituximabe parece ser o tratamento mais promissor.

## PROGNÓSTICO

O desfecho encontrado na GESF recorrente é muito variável e depende de múltiplos fatores. O espectro de gravidade varia de imediata perda do enxerto renal à proteinúria com progressão lenta para a disfunção crônica do enxerto, ou completa remissão sem sequelas ao transplante. A incidência de perda do enxerto nos primeiros cinco anos pós-transplante fica em torno de 20 a 50%<sup>12,86,94</sup>. Choi *et al*<sup>97</sup> reportaram uma sobrevivência em 10 anos do enxerto renal de 41% em pacientes que receberam um enxerto de doadores com idade inferior a 40 anos, enquanto nenhum enxerto de doadores com mais de 40 anos de idade estava funcionando após 10 anos. Devido a este prognóstico ruim da recorrência da GESF, este estado patológico deve ser rapidamente reconhecido e tratado.

Na Clínica de Nefrologia do Hospital da Beneficência Portuguesa de São Paulo, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010, avaliamos 11 pacientes que tiveram biópsias dos enxertos renais com diagnóstico de GESF. Em tais indivíduos avaliados, esse diagnóstico foi comprovado antes do transplante em 27% dos pacientes, sendo a causa indeterminada em 36% dos casos. O tratamento da GESF pós-transplante foi realizado com drogas antiproteínicas (inibidor de enzima conversora de angiotensina, bloqueador do receptor de angiotensina ou inibidor da renina) em 81% dos casos e plasmaférese



em 27%. Houve piora da função renal em 90% dos pacientes, com retorno para terapia renal substitutiva em 36% e óbito em 27% dos casos avaliados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shimizu A, Higo S, Fujita E *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25 (Suppl 23): 6-14.
2. D'Agati VD, Fogo AB, Brujin JA, Jennette JC. Pathologic classification of segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 368-382.
3. Schwartz MM. Focal segmental glomerulosis. In Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds). *Heptinstall's Pathology of the Kidney* 6<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia Baltimore, 2007, pp 155.
4. D'Agati VD, Jennette JC, Silva FG. Focal segmental glomerulosclerosis. In D'Agati VD, Jennette JC, Silva FG (eds). *Atlas of Nontumor Pathology, Non-Neoplastic Kidney Disease*. American Registry of Pathology: Washington, DC 2005, pp 125.
5. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephritic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2115-2121.
6. D'Agati VD, Jennette JC, Silva FG. Pathology of renal transplantation. In D'Agati VD, Jennette JC, Silva FG (eds). *Atlas of Nontumor Pathology, Non-Neoplastic Kidney Disease*. American Registry of Pathology: Washington, 2005, pp 667.
7. Ponticelli C, Glascock RJ. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2363.
8. Colvin RB, Nickleleit V. Renal transplant pathology. In Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds). *Heptinstall's Pathology of the Kidney* 6<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia/ Baltimore, 2007, pp 1347.
9. Cosio FG, Frankel WL, Pelletier RP *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts with chronic nephropathy: implications for graft survival. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 731.
10. Tada M, Jimi S, Hisano S *et al.* Histopathological evidence of poor prognosis in patients with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 482-487.
11. D'Agati V. Pathologic classification of segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 117-134.
12. Vinai M, Waber P, Seikaly MG. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: an in-depth review. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 314-325.
13. Crosson JT. Focal segmental glomerulosclerosis and renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 737-743.
14. Thomas DB, Fransceschini N, Hogan SL *et al.* Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69: 920-926.
15. Thomas DB. Focal segmental glomerulosclerosis: a morphologic diagnosis in evolution. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 217-223.
16. Hoyer JR, Vernier RL, Najarian JS *et al.* Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet* 1972; 2: 343-348.
17. Raij L, Hoyer JR, Michael AF. Steroid-resistant nephrotic syndrome: Recurrence after transplantation. *Ann Intern Med* 1972; 77: 581-586.
18. Kaplan-Pavlovic S, Ferluga D, Hvala A *et al.* Recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation: Is early recurrent proteinuria always a surrogate marker for recurrence of the disease? *Transplant Proc* 2002; 34: 3122-3124.
19. Requiao-Moura LR, Moscoso-Solorzano GT, Franco MF *et al.* Prognostic factors associated with poor graft outcomes in renal recipients with post-transplant glomerulonephritis. *Clin Transplant* 2007; 21: 363-370.
20. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal changes and focal segmental glomerular sclerosis. In Davidson AM, Cameron JS, Grunfeld JB, *et al* (eds). *Oxford Text-book of Clinical Nephrology*, 2<sup>nd</sup> ed, Oxford University Press: Oxford, 1998, pp 493-535.
21. Garcia CD, Barros VR, Garcia VD. Recorrência da glomerulosclerose segmentar e focal após transplante renal. In Cruz J, Cruz HMM, Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia* 8. Sarvier: São Paulo, 2004, pp 281-285.
22. Tejani A, Stablein DH. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2 (Suppl 12): 258-263.
23. Cibrik DM, Kaplan B, Campbell DA, Meier-Kriesche HU. Renal allograft survival in transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2003; 3: 64-67.
24. Vicenti F, Ghiggeri GM. New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2005; 5: 1179-1185.
25. Rodriguez-Ferrero M, Ampuero J, Anaya E. Rituximab and chronic plasmapheresis therapy of nephrotic syndrome in renal transplantation patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant Proc* 2009; 41: 2406-2408.
26. Bertelli R, Ginevri E, Caridi G *et al.* Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(6): 1314-1321.
27. Ijpeelaar DHT, Farris AB, Goemaere N *et al.* Fidelity and evolution of recurrent fsgs in renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 219-224.
28. Artero M, Biava C, Amord W *et al.* Recurrent focal glomerulosclerosis: natural history and response to therapy. *Am J Med* 1992; 92: 375-383.
29. Stephanian E, Matas AJ, Mauer SM, *et al.* Recurrence of disease in patients retransplanted for focal segmental glomerulosclerosis. *Transplantation* 1992; 53: 755-757.
30. First MR. Living - related donor transplants should be performed with caution in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(Suppl): 540-542.
31. Sener A, Bella AJ, Nguan C, *et al.* Focal segmental glomerular sclerosis in renal transplant recipients: predicting early disease recurrence may prolong allograft function. *Clin Transplant* 2009; 23: 96-100.
32. Mitome J, Yamamoto H, Maruyama Y *et al.* Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis combined with calcineurin inhibitor nephrotoxicity four yr after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2010; 24(Suppl 22): 48-53.
33. Pinto J, Lacerde G, Cameron JS *et al.* Recurrence focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts. *Transplantation* 1981; 32: 83-88.
34. Habib R, Hebert D, Gagnadoax MF *et al.* Transplantation in idiopathic nephrosis. *Transplant Proc* 1982; 14: 489-497.
35. Dall'Amico R, Ghiggeri G, Carraro M *et al.* Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1048-1055.
36. Kim SJ, Ha J, Jung IM *et al.* Recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in Korean pediatric patients. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 105-111.
37. Cheong HI, Han HW, Park HW *et al.* Early recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 78-81.
38. Pardon A, Audard V, Caillard S *et al.* Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1053-1059.
39. Swaminathan S, Lager DJ, Qian X *et al.* Collapsing and non-collapsing focal segmental glomerulosclerosis in kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2607-2614.
40. Canaud G, Dion D, Zuber J *et al.* Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation in a mixed population of children and adults: course of glomerular lesions and value of the Columbia classification of histological variants of focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1321-1328.

41. Baum MA. Outcomes after renal transplantation for FSGS in children. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 329-353.
42. Huang K, Ferris ME, Andreoni KA *et al*. The differential effect of race among pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1082-1090.
43. Weber S, Tönshoff B. Recurrence of focal-segmental glomerulosclerosis in children after renal transplantation: clinical and genetic aspects. *Transplantation* 2005; 80(Suppl1): 128-134.
44. Bertelli R, Ginevri F, Caridi G *et al*. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1314-1321.
45. Billing H, Muller D, Ruf R *et al*. NPHS2 mutation associated with recurrence of proteinuria after transplantation. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 561-564.
46. Ruf RG, Lichtenberg A, Karle SM *et al*. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 722-732.
47. Conlon PJ, Buttery D, Albers F *et al*. Clinical and pathological features of familial focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 34-40.
48. Chua AN, Alexander SR, Sarwal MM *et al*. Proteinuria in pediatric renal transplant recipients during the first 60 post-transplant days. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 957-961.
49. Mizuiri S, Kawamura T, Miyagi M *et al*. Post-transplant early recurrent proteinuria in patients with focal glomerulosclerosis – angiotensin II immunostaining and treatment outcome. *Clin Transplant* 2005; 14: 12-19.
50. Myslak M, Amer H, Morales P *et al*. Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *Am J Transplant* 2006; 6: 1660-1665.
51. D'Cunha PT, Parasuraman R, Venkat KK *et al*. Rapid resolution of proteinuria of native kidney origin following live donor renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 351-355.
52. Schwartz MM. The role of podocyte injury in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Ren Fail* 2000; 22:663-669.
53. Wilkinson AH, Gillespie C, Harley B *et al*. Increase in proteinuria and reduction in number of anionic sites on the glomerular basement membrane in rabbits by infusion of human nephritic plasma in vivo. *Clin Sci* 1989; 77: 43-48.
54. Savin VJ, Sharma R, Lovell HB *et al*. Measurement of albumin reflection coefficient with isolated rat glomeruli. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1260-1269.
55. Zimmerman SW. Increase urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1984; 22: 32-38.
56. Sharma M, Sharma R, Reddy SR *et al*. Proteinuria after injection of human focal segmental glomerulosclerosis factor. *Transplantation* 2002; 73: 366-372.
57. Avila-Casado Mdel C, Perez-Torres I, Auran A *et al*. Proteinuria in rats induced by serum from patients with collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2004; 66: 133-143.
58. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2: 556-560.
59. Savin VJ, Artero M, Sharma R *et al*. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 878-883.
60. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma M. Permeability factors in focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 147-160.
61. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma M *et al*. Galactose binds to focal segmental glomerulosclerosis permeability factor and inhibits its activity. *Transl Res* 2008; 151: 288-292.
62. Sharma M, Sharma R, McCarthy ET *et al*. The focal segmental glomerulosclerosis permeability factor: Biochemical characteristics and biological effects. *Exp Biol Med* 2004; 229: 85-98.
63. Barisoni L, Mundel P. Podocyte biology and the emerging understanding of podocyte disease. *Am J Nephrol* 2003; 23: 353-359.
64. Meyrier A. Mechanisms of Disease: focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 44-51.
65. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathis : a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int* 2007; 71: 1205-1214.
66. D'Agati VD. Podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis: lessons from animal models (a play in five acts). *Kidney Int* 2008; 73: 399-411.
67. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. Advances in the biology and genetics of the podocytopathies: implications for diagnosis and therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 201-209.
68. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006; 69: 2131-2147.
69. Mundel P, Reiser J. Proteinuria: an enzymatic disease of the podocyte? *Kidney Int* 2010; 77: 571-582.
70. Verani RR, Hawkins EP. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis. A pathological study of the early lesion. *Am J Nephrol* 1986; 6: 263-671.
71. Shi SF, Wang SX, Zhang YK *et al*. Ultrastructural features and expression of cytoskeleton proteins of podocyte from patients with minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Ren Fail* 2008; 30: 477-483.
72. Hattori M, Akioka Y, Chikamoto H *et al*. Increase of integrin-linked kinase activity in cultured podocytes upon stimulation with plasma from patients with recurrent FSGS. *Am J Transplant* 2008; 8: 1550-1556.
73. Carraro M, Zennaro C, Artero M *et al*. The effect of proteinase inhibitors on glomerular albumin permeability induced in vitro by serum from patients with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1969-1975.
74. Trachtman H, Futterweit S, Singhal PC *et al*. Circulating factor in patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis postrenal transplantation inhibits expression of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide production by cultured rat mesangial cells. *J Invest Med* 1999; 47: 114-120.
75. Cattran D, Neogi T, Sharma R *et al*. Serial estimates of serum permeability activity and clinical correlates in patients with native kidney focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 448-453.
76. Ghiggeri GM, Artero M, Carraro M *et al*. Glomerular albumin permeability as an in vitro model for characterizing the mechanism of focal glomerulosclerosis and predicting post-transplant recurrence. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 339-343.
77. Carraro M, Zennaro C, Candiano G *et al*. Nephrotic urine prevents increased rat glomerular albumin permeability induced by serum from the same patient with idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 689-693.
78. Carraro M, Caridi G, Bruschi M *et al*. Serum glomerular permeability activity in patients with podocin mutations (NPHS2) and steroid-resistant nephritic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1946-1952.
79. Patrakka J, Ruotsalainen V, Reponen P *et al*. Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephritic syndrome of the Finnish type: role of nephrin. *Transplantation* 2002; 73: 394-403.
80. Becker-Cohen R, Bruschi M, Rinat C *et al*. Recurrent nephritic syndrome in homozygous truncating NPHS2 mutation is not due to anti-podocin antibodies. *Am J Transplant* 2007; 7: 256-260.
81. Caridi G, Dagnino M, Sanna-Cherchi S *et al*. Podocin-related mechanisms in posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant Proc* 2006; 38: 3486-3490.
82. Artero ML, Sharma R, Savin VJ *et al*. Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 574-581.
83. Artero M, Biava C, Amend W *et al*. Recurrent focal glomerulosclerosis: natural history and response to therapy. *Am J Med* 1992; 92: 375-383.
84. Greenstein SM, Delirio M, Ong E *et al*. Plasmapheresis treatment for recurrent focal sclerosis in pediatric renal allografts. *Pediatr Nephrol* 2004; 14: 1061-1065.

85. Pradhan M, Petro J, Palmer J *et al.* Early use of plasmapheresis for recurrent post-transplant FSGS. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 934-938.
86. Deegens JKJ, Andresdottir MB, Croockewit S, Wetzels JF. Plasma exchange improves graft survival in patients with recurrent focal glomerulosclerosis after renal transplant. *Transpl Int* 2004; 17: 151-157.
87. Artero ML, Sharma R, Savin VJ *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis in renal transplants. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 574.
88. Hickson LJ, Gera M, Amer H *et al.* Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: Outcome and response to therapy for recurrence. *Transplantation* 2009; 87: 1232-1239.
89. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE *et al.* Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 2907-2912.
90. Dantal J, Bigot E, Bogers W *et al.* Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephritic syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330: 7-14.
91. Dantal J, Testa A, Bigot E, Souillou JP. Effects of plasma-protein A immunoadsorption on idiopathic nephrotic syndrome recurring after renal transplantation. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143 (Suppl 1): 48-51.
92. Ingulli E, Tejani A, Butt KM *et al.* High-dose cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 219-221.
93. Sharma R, Sharma M, Ge X *et al.* Cyclosporine protects glomeruli from FSGS factor via an increase in glomerular cAMP. *Transplantation* 1996; 62: 1916-1920.
94. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S *et al.* Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 2010; 23: 208-216.
95. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006; 6: 859-866.
96. Hubsch H, Montane B, Abitbol C *et al.* Recurrent focal glomerulosclerosis in pediatric renal allografts: The Miami experience. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 210-216.
97. Choi K, Kim SII, Yoon SY *et al.* Long term outcome of kidney transplantation in adults recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Yonsei Med J* 2001; 41: 209-212.



# NEFROPATIA POR MEIOS DE CONTRASTES RADIOLÓGICOS IODADOS OU FIBROSE NEFROGÊNICA SISTÊMICA. QUAL A ESCOLHA?

Sandra Maria Rodrigues Laranja  
Nestor Schor



## INTRODUÇÃO

A evolução dos exames de imagem em medicina é um dos desenvolvimentos mais marcantes para procedimentos diagnósticos e mesmo sua aplicação em métodos terapêuticos. Dos simples exames de raios X, evoluindo para o ultrassom, passou-se a uma visualização extremamente elaborada pela ressonância magnética, assim como a reconstrução tridimensional de órgãos em tomografia em aproximadamente 20 anos.

Toda essa evolução, infelizmente, pode apresentar uma contrapartida devido à necessidade de utilização de meios de contraste para visualização e otimização de imagens com risco de desenvolvimento de lesão renal aguda (LRA).

Atualmente, a ressonância magnética, que utiliza o meio de contraste paramagnético gadolínio, deixou de ser uma alternativa ao exame de tomografia computadorizada com o uso de contrastes iodados para pacientes com filtração glomerular < 30mL/min pelo risco de desenvolvimento de fibrose nefrogênica sistêmica (FNS), o que dificulta a escolha de exames de imagem para estes pacientes, visto que os contrastes iodados apresentam risco iminente de piora de disfunção renal já existente.

Os meios de contrastes iodados estão entre as drogas mais prescritas na medicina atual e têm sido largamente utilizados em métodos diagnósticos, bem como procedimentos intervencionistas. Aproximadamente 80 milhões de doses foram administradas a pacientes de todo o mundo em 2003, correspondendo a aproximadamente 8 milhões de litros de meios de contraste<sup>1</sup>.

Em 2000, 1.463.000 pacientes realizaram cateterismo cardíaco nos EUA, na Europa a estimativa foi de 1.806.238 cateterismos em 2001, para populações de

300 milhões e 550 milhões de pessoas, respectivamente. Foram realizadas 65.7000 angioplastias percutâneas transluminais em 2002 nos EUA, 50% destas em pacientes com mais de 65 anos de idade, com aumento de 150% entre 1996 e 2000 e 617.176 angioplastias na Europa um crescimento de 205% no período de 1992-1999<sup>2</sup>.

Esses dados demonstram a importância da exposição de pacientes aos meios de contrastes radiológicos iodados, que com idade mais avançada e principalmente, com fatores de risco para o desenvolvimento de nefrotoxicidade por estes contrastes, como redução de função renal pela idade e presença de *diabetes mellitus*, constituem um risco de desenvolvimento de lesão renal aguda induzida pelos contrastes iodados (LRAINC).

Embora tenha havido grande evolução nos conhecimentos de fisiopatologia e tratamento da LRA nos últimos 30 anos, sua mortalidade ainda permanece muito elevada, variando de 20 a 80%, dependendo da etiologia da LRA e das comorbidades associadas<sup>3</sup>.

A nefrotoxicidade, seja por risco calculado, seja por uma indicação inadequada, pode prolongar o tempo de internação, com aumento da morbidade e do risco de mortalidade pelo desenvolvimento de LRA com elevação dos custos de internação.

O desenvolvimento de LRA sem necessidade dialítica prolonga a internação em média por dois dias (US\$ 500/dia) e a IRA dialítica por 17 dias em média, com aumento médio de custo de US\$ 7.500, além de induzir um aumento do risco de mortalidade de 6,5 vezes<sup>4</sup>.

A morbidade por êmbolos de colesterol em pacientes que realizaram procedimento com contraste e cateterismo percutâneo também pode ser causa disfunção renal, que também pode ser um fator indireto e mais tardio a ser considerado na nefropatia por contraste<sup>5</sup>.

McCullogh e Soman demonstraram uma evolução grave nos pacientes que necessitaram de diálise após cateterismo cardíaco com média de mortalidade hospitalar de 36% e sobrevida em 2 anos de 19%<sup>6</sup>.

Porém os riscos de morbimortalidade são significativamente diferentes para o uso de contrastes para exames como tomografias, e os procedimentos e intervenções percutâneas e cardíacas com os meios de contrastes<sup>2</sup>.

Todos esses aspectos demonstram, portanto, que exames e procedimentos que utilizam meios de contrastes iodados necessitam de uma avaliação criteriosa do custo-benefício de sua realização e de eventuais alternativas a esta utilização.

## CONCEITO

Embora existam muitas variações na definição de LRAIN, a Sociedade Europeia de Radiologia Urogenital e grande parte dos trabalhos clínicos utilizam o aumento de 0,5mg/dL após 48 horas da sua utilização ou elevação maior que 25% em três dias após seu uso<sup>7</sup>.

Atualmente, também, a nomenclatura mais adequada para a definição de insuficiência renal aguda é a lesão renal aguda (LRA), já que podemos encontrar vários graus de comprometimento renal, desde formas leves até falência renal, com necessidade de terapia renal substitutiva<sup>8</sup>.

Embora a creatinina ainda seja o marcador de função renal mais utilizado na prática clínica, possui limitações, podendo ser um marcador bastante tardio quando comparado às alterações celulares e moleculares que acontecem na lesão renal. Pacientes com mesmos valores de creatinina podem apresentar níveis muito diferentes de função renal, já que a creatinina sofre influência de fatores como massa muscular, aumento de secreção tubular nas fases iniciais da LRA, estados edematosos, sexo, idade e medicações utilizadas. Todos esses fatores devem então ser contabilizados ao avaliarmos os riscos de desenvolvimento de LRAIN ou de agudização da DRC quando um exame ou intervenção que necessite do uso de contraste for indicado.

## INCIDÊNCIA

A incidência de nefropatia induzida pelos meios de contrastes é em média de 11%. A mesma incidência é encontrada em nosso meio, sendo que 1% (0,5 a 2%) dessas LRA necessitam de diálise e é a terceira maior causa de LRA adquirida em hospital<sup>5,10</sup>.

## FATORES DE RISCO

A redução do nível de função renal, com depuração de creatinina  $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , é o fator de risco isolado mais importante (Quadro 38.1) para o desenvolvimento de LRAIN. A presença de *diabetes mellitus*, insuficiência cardíaca e volume de contraste infundido,  $> 200\text{mL}$ , são fatores de risco definitivos para o desenvolvimento de LRAIN<sup>7</sup>.

Quadro 38.1 – Fatores de risco.

Desidratação
Redução da função renal (filtração glomerular $< 60\text{mL}/\text{min}$ )
<i>Diabetes mellitus</i>
Insuficiência cardíaca
Volume de contraste administrado
Redução de volume circulante efetivo
Hepatopatia
Síndrome nefrótica
Hipoalbuminemia (3,5mg/dL)
Intervalo entre exames ( $< 72$ horas)
Tipo de contraste
Uso concomitante de drogas nefrotóxicas

Aumentos maiores que 25% na creatinina de base ocorrem em aproximadamente 13% dos pacientes não diabéticos e 20% dos diabéticos<sup>6</sup>.

Também são fatores de risco: redução do volume efetivo circulante como desidratação, cirrose, síndrome nefrótica (albumina  $< 3,5\text{mg}/\text{dL}$ ), tempo de intervalo entre exames repetidos ( $< 72$  horas), dose e tipo de contraste utilizados. Podemos calcular a dose máxima sugerida de contraste pela fórmula<sup>11</sup>:

$$\text{Volume máximo de contraste} = \frac{5\text{mL}/\text{kg peso (máximo } 300\text{mL)}}{\text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Atenção especial deve ser dada ao uso concomitante do contraste com drogas nefrotóxicas como anti-inflamatórios não hormonais (AINH), aminoglicosídeos, vancomicina, entre outras, visando diminuir a vasoconstrição em medula renal.

## ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Escore de risco multivariado podem ajudar o médico a estar atento ao desenvolvimento de LRAIN nos pacientes de risco<sup>12</sup> (Tabela 38.1).

## FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da LRAIN, embora muito pesquisada, até os dias de hoje não é totalmente conhecida. Uma possível combinação de fatores associados participam e o meio de contraste, isoladamente, talvez não seja o único responsável pelo desencadeamento da síndrome, mas um conjunto atuante de fatores de risco que desencadeia a LRA.

Os contrastes iodados podem provocar uma perturbação da hemodinâmica renal desencadeada por uma interação complexa de vasoconstrição intrarrenal, lesão endotelial pelas propriedades químicas dos contrastes, eventual lesão citotóxica direta e por radicais livres nas células epiteliais tubulares, além de possíveis alterações das propriedades reológicas sanguíneas relacionadas à viscosidade e à apoptose<sup>13</sup>.

A redução do fluxo sanguíneo pela liberação de mediadores vasoconstritores como endotelina, ativação do sistema renina-angiotensina, ativação de receptores

Tabela 38.1 – Estratificação de risco de LRAINC.

Predição de risco	Grau	Risco LRA (%)	Risco TRS (%)
Hipotensão..... 5			
Balão intra-aórtico..... 5	≤ 5	7,5	0,04
Insuficiência cardíaca congestiva..... 5			
> 75 anos..... 4	6-10	14	0,12
Anemia..... 3			
Diabetes ..... 3	11-16	26,1	1,09
Volume de contraste ..... 1/100mL			
Creatinina sérica > 1,5mg/dL..... 4			
40-60..... 2			
Filtração glomerular 20-40..... 4	≥ 16	57,3	12,6
mL/min < 20..... 6			

A1 da adenosina e produção de radicais livres podem desencadear hipóxia, principalmente na região medular renal, devido às particularidades fisiológicas de funcionamento desse segmento renal, que, em condições fisiológicas, apresenta pressões parciais de oxigênio de 20mmHg na porção mais interna da medula externa (região da parte espessa ascendente da alça de Henle) e que em condições de vasoconstrição podem cair a limites que determinam importante hipóxia regional<sup>14,15</sup>.

Também pode ocorrer redução de mediadores vasodilatadores, como óxido nítrico e prostaglandinas<sup>16</sup>.

Assim, vasoconstrição, redução de fatores vasodilatadores, hipóxia e produção de radicais livres desempenham papel relevante na LRAINC.

Os radicais superóxidos liberados pelo uso de contrastes iodados podem ter efeitos vasoconstritores mediante ações de angiotensina II, tromboxano A<sub>2</sub>, endotelina-1, adenosina e noradrenalina, provocando também contração da célula mesangial<sup>15-17</sup>. Tentativas de prevenção da LRAINC têm-se baseado na possível redução da produção ou tamponamento desses radicais com a utilização de hidratação com solução salina e/ou hidratação com alcalinizantes como bicarbonato de sódio, assim como o uso de acetilcisteína.

A composição dos contrastes iodados devido às características físico-químicas, de osmolaridade, ionicidade e viscosidade, determina parte dessas alterações (Tabela 38.2).

Os meios de contraste possuem átomos de iodo, grupo carboxila ionizante, meglumina e grupo hidroxila. Os átomos de iodo são os responsáveis pela opacificação e acredita-se que as partículas dissolvidas sejam potencialmente nefrotóxicas. A relação entre qualidade de imagem e efeitos osmóticos dos meios de contraste é descrita pela razão entre átomos de iodo por partículas dissolvidas. Relações mais elevadas estão associadas com melhor opacificação e menor nefrotoxicidade. Contrastos de alta osmolaridade apresentam relação de 1,5: um átomo de iodo por 1,5 partícula dissolvida, os contrastes de baixa osmolaridade e iso-osmolar apresentam, respec-

Tabela 38.2 – Características dos contrastes.

Classe	Nome comercial®	mOsm/kgH <sub>2</sub> O
<b>Alta osmolaridade</b>		
Diatrizoato	Radioselectan	
	Hypaque	1.500-2.100
	Urografin	
	Cardiografin	
Iotalamato	Contrix, Conray	
Ioxitalamato	Telebrix, Vasobrix	
<b>Baixa osmolaridade</b>		
<b>Não iônicos</b>		
Ioexol	Omnipaque	
Ioversol	Optray	800-1.000
Iopamidol	Iopamiron	
Isovuc	Niopam	
<b>Iônico</b>		
Ioxaglate	Hexabrix	600
<b>Iso-osmolar</b>		
<b>Não iônicos diméricos</b>		
Iotrolan	Isovist	300
Iodixanol	Visipaque	

tivamente, relações de 3 e 6 átomos de iodo por partícula dissolvida. Além da osmolaridade, os contrastes podem ser caracterizados pela sua ionicidade, em iônicos e não iônicos. Os agentes não iônicos são solúveis em água e não se dissociam em solução, dessa forma não aumentam o número de partículas dissolvidas<sup>17-19</sup>.

Teoricamente, os contrastes não iônicos com maior número de átomos de iodo por partículas dissolvidas possuem maior poder de opacificação e menor nefroto-



xicidade, mas, embora os contrastes iso-osmolar sejam mais seguros que os de alta osmolaridade, sua nefrotoxicidade é bem descrita<sup>20</sup>.

A osmolaridade não desempenha papel no fluxo sanguíneo, mas a viscosidade sim<sup>1</sup>.

Os contrastes podem determinar um aumento da viscosidade capilar na *vasa recta*, que, por questões fisiológicas da circulação regional, possui um hematócrito mais baixo, pela maior velocidade dos eritrócitos e deslizamento do plasma junto ao vaso. Contrastos de alta osmolaridade podem diminuir a deformidade dos eritrócitos e compactá-los, dificultando o fluxo dos eritrócitos através do capilar e bloqueando o fluxo na *vasa recta*<sup>21-23</sup>.

Porém o contraste iso-osmolar (iotrolan) também determina queda importante da pressão parcial de oxigênio, de forma igual e até mais intensa que o de baixa osmolaridade<sup>23</sup>.

Então, assim como a ionicidade, a viscosidade e as interações dos contrastes com os constituintes do sangue também podem ser responsáveis pela nefrotoxicidade.

Nos contrastes monoméricos existe uma relação entre osmolaridade e viscosidade, sendo que quanto maior a osmolaridade maior o aumento da viscosidade.

Os efeitos dos contrastes diméricos pelo aumento de viscosidade são mais intensos nos túbulos que nos capilares, já que determinam aumento de viscosidade no fluido tubular, normalmente hipo-osmolar comparado ao plasma, com aumento da pressão tubular, aumento da pressão intersticial e compressão capilar com redução de fluxo, além de diminuição da filtração glomerular.

Na célula tubular proximal pode ocorrer diminuição da atividade mitocondrial relacionada à estrutura molecular e à ionicidade. Contrastos de baixa osmolaridade monoméricos têm menor efeito quando comparados ao iso-osmolar dimérico, não iônico<sup>24</sup>.

Os meios de contraste podem abrir as junções intracelulares afetando a polaridade das células epiteliais e induzir apoptose em células de túbulos distais em cultura<sup>24</sup>.

Existe assim uma dificuldade de classificação da nefrotoxicidade do contraste apenas pela osmolaridade.

Embora como causa indireta de LRA pelos meios de contraste, os procedimentos de cateterização de vasos podem provocar ateroembolismo, levando à disfunção renal após estes procedimentos com liberação de microêmbolos de colesterol em mais de 50% dos cateterismos através da aorta. O intervalo de aparecimento da disfunção por microêmbolos pode variar muito com intervalo médio de 5 semanas, podendo, entretanto, ser imediato ou de até meses. Por isso é importante aventar esta hipótese, principalmente nos eventos mais tardios de disfunção renal após o uso de contraste com procedimentos empregando cateterismo<sup>5</sup>.

## PROFILAXIA

As estratégias de prevenção dos exames contrastados para a redução da morbimortalidade e redução dos custos econômicos demandam muitas investigações, porém com

resultados divergente em muitos protocolos. Este fato está relacionado às diferentes definições de LRA, diferentes tipos de contrastes, doses utilizadas, vias de administração, além de características das populações de pacientes estudados, como, por exemplo, diferentes níveis de função renal e, portanto, perguntas iguais para protocolos que abordam aspectos diferentes de um mesmo problema. Então, necessitamos de uma concentração de esforços para se tentar uma uniformidade de avaliação nos estudos a serem realizados em relação aos tipos de pacientes investigados, principalmente com inclusão de pacientes de real risco para utilização aos contrastes utilizados e as estratégias de prevenção a serem avaliadas.

Desde que múltiplos mecanismos participem no desenvolvimento da LRA por contraste, possivelmente também sua profilaxia deve usar estratégias associadas para a obtenção de sucesso, mas até o momento temos poucos trabalhos com número importante de pacientes para essa definição.

## HIDRATAÇÃO

Os efeitos adversos do aumento de viscosidade pelo uso de contrastes diméricos podem ser mais acentuados nos túbulos que nos capilares, conforme referido. O aumento de viscosidade atinge mais acentuadamente as partes distais tubulares devido à reabsorção de fluidos nesta região. A hidratação diminui a reabsorção tubular, minimizando o aumento de viscosidade, aumento da pressão intratubular e intersticial e da possível redução de filtração glomerular.

Desde o estudo de Solomon, em 1994, é claro que a hidratação deve fazer parte dos protocolos de prevenção. A hidratação com solução salina normal (0,9%) em estudo posterior com maior número de pacientes mostrou-se ainda mais eficaz do que a solução salina a 0,45% podendo esta ser reservada aos pacientes gravemente hipertensos ou congestos, pela menor sobrecarga de sal<sup>25-28</sup>.

## BICARBONATO

Hidratação com solução de bicarbonato de sódio apresenta resultados heterogêneos em trabalhos e metanálises, mas devido à possibilidade de um tempo menor de administração tem sido utilizada principalmente nos procedimentos de emergência em pacientes com disfunção renal, embora sem total clareza desta efetividade, particularmente porque parte do sucesso da hidratação parece relacionar-se ao maior tempo de administração<sup>29-33</sup>.

## ACETILCISTEÍNA

A N-acetilcisteína é um depurador de radicais livres pelo seu radical de tiol antioxidante e indiretamente por facilitar a biossíntese da glutatona.

Também pode atuar com um vasodilatador por aumentar a expressão de óxido nítrico sintetase e inibir a resposta imediata aos genes precoces relacionados à LRA isquêmica e assim reduzir o risco deste evento.

A administração de N-acetilcisteína (NAC) desde o primeiro trabalho clínico publicado por Tepel *et al* em

2000, aceita com bastante entusiasmo, tem sido assunto de constantes investigações e questionamentos sobre sua efetividade<sup>34</sup>.

Até 2011, os trabalhos e as metanálises publicados apresentam resultados conflitantes em relação à proteção conferida pela NAC, porém existe também heterogeneidade bastante importante nos estudos, dificultando conclusões mais definitivas<sup>35-38</sup>.

Recente trabalho, o ACT, multicêntrico, prospectivo com 2.308 pacientes, não demonstrou proteção com a utilização de acetilcisteína em pacientes com fatores de risco para LRA, embora 50% dos pacientes apresentem filtração glomerular > 60mL/min<sup>39</sup>.

No mesmo período, o REMEDIAL II estudou 352 pacientes com doença renal crônica com filtração glomerular < 30mL/min e demonstrou proteção por um alto fluxo de diurese com hidratação intensiva, altas doses de NAC e baixas de furosemida<sup>40</sup>.

O estudo de Tepel *et al*<sup>34</sup> utilizava pacientes com mais alto risco e talvez para aqueles que não se encontrem internados e sem a possibilidade de uma hidratação mais controlada, esta ainda pode ser uma possibilidade, embora o papel tão importante inicialmente avaliado não tenha se confirmado neste estudo (ACT) com grande número de pacientes e força estatística.

É importante que não se percam de vista todas as precauções para o uso dos contrastes ou se confie no seu isolado de qualquer intervenção como fator pleno de proteção.

## TEOFILINA

O uso da teofilina como droga protetora não foi confirmado, mas os estudos também apresentam resultados conflitantes e duas metanálises de 2004 com 422 pacientes e de 2005 envolvendo 9 trabalhos e 585 pacientes sugerem uma proteção da função renal, comparável a acetilcisteína, porém também com heterogeneidade importante entre os trabalhos. Diferentemente da acetilcisteína, a teofilina pode desencadear efeitos colaterais importantes, como taquicardia, ou precipitar arritmias, particularmente nos pacientes cardiopatas<sup>28</sup>.

## FATORES DELETÉRIOS

### FUROSEMIDA

Drogas como furosemida, fenoldopam, dopamina, bloqueadores de canal de cálcio e de enzima de conversão não demonstram proteção efetiva na LRAINC, embora todas encontrem subsídios fisiopatológicos e em trabalhos experimentais tenham sido efetivas.

A utilização de furosemida pode levar à deterioração da função renal, sendo recomendado sua retirada por pelo menos 24 horas antes e após a utilização do contraste, pelo risco de desidratação e desvio de fluxo da região medular para o córtex. Embora em teoria e em trabalhos experimentais a furosemida possa ser benéfica pela redução de consumo de oxigênio na alça de Henle, isto não tem sido confirmado na prática clínica<sup>41,42</sup>.

## HEMODIÁLISE E HEMOFILTRAÇÃO

A utilização de hemodiálise convencional, além de não proteger, pode ser uma estratégia de risco com piora de função renal por possíveis episódios de hipotensão e desidratação, o mesmo também já foi descrito com hemofiltração.

A utilização de hemofiltração é bastante questionável do ponto de vista fisiopatológico, assim como os riscos inerentes ao procedimento *per se*, como passagem de cateter central para o procedimento e seu custo. Análise recente não demonstrou melhora na incidência de LRA comparando o tratamento clínico com os procedimentos de depuração extracorporais<sup>43,44</sup>.

Embora muitos aspectos na nefropatia por contraste ainda continuem sem resposta ou conflitantes tais como a dose, o tipo de contraste utilizado e os fatores de proteção, muitos cuidados podem ser tomados, evitando ou minimizando a nefrotoxicidade.

## GADOLÍNIO E FIBROSE NEFROGÊNICA SISTÊMICA

Esse meio de contraste paramagnético utilizado nos exames de ressonância magnética era considerado bastante seguro, principalmente em pacientes com quadro avançado de perda de função renal, mas tem sido relacionado a quadros de nefrotoxicidade com os mesmos fatores e risco que os contrastes iodados<sup>45,45</sup>.

A partir de 1997, iniciou-se a descrição de casos inicialmente diagnosticados como esclerodermia, mas que, nos últimos sete anos, ficou claro estarem relacionados ao uso de gadolínio nos exames de ressonância magnética nos pacientes com disfunção renal avançada (filtração glomerular < 30mL/min), sendo chamado de fibrose nefrogênica sistêmica (FNS)<sup>47</sup>.

Desde 1997 até 2000 foram descritos 15 casos, e em 2007 mais de 200 casos já estavam relatados, sendo os pacientes aparentemente de maior risco nos estágios 4 e 5 de DRC. Atualmente, estes relatos voltam a declinar pelo então conhecimento de alguns fatores de risco e a adoção então de cuidados para não expor pacientes com disfunção renal a estes contrastes<sup>48,49</sup>.

O gadodiamido tem sido o gadolínio mais implicado, embora existam relatos com gadopentato, gadoversamido (Omniscan<sup>®</sup>, Magnevis<sup>®</sup>, Optimark<sup>®</sup>)<sup>50,51</sup>.

Embora a sua fisiopatologia seja ainda quase totalmente obscura, sabe-se que a maioria dos relatos acontece com o uso do contraste paramagnético gadolínio de moléculas lineares, que são mais propensas à instabilidade pelo despreendimento do complexo gadolínio-quelato, liberando, dessa forma, a molécula de gadolínio do complexo. Então esta molécula se combina com outros metais circulantes no organismo, como ferro, zinco, entre outros, depositando-se nos tecidos e órgãos ocasionando uma reação de transmetalção com produção de radicais livres, com grande morbidade e mortalidade. Os gadolínios de moléculas macrocíclicas têm menor pro-

babilidade de desencadear este efeito por apresentarem maior estabilidade molecular sem o despreendimento do complexo gadolínio-quelato<sup>52</sup>.

As primeiras descrições sugerem que este efeito possa ser decorrência de um aumento da dose administrada, sendo a dose indicada pelo fabricante de 0,1mmol/kg de peso, tendo estes pacientes utilizado doses maiores de 0,4mmol/kg de peso na tentativa de melhoria de resolução das imagens e também a um maior número de exposições<sup>49</sup>.

Os pacientes com disfunção renal avançada e particularmente aqueles em diálise podem apresentar algumas características que os tornam mais suscetíveis: lesão vascular, níveis elevados de ferro circulante, acidose metabólica favorecendo o despreendimento do complexo gadolínio-quelato, inflamação sistêmica, elevação do paratormônio<sup>52</sup>.

Pseudo-hipocalcemia pode ser encontrada por um bloqueio do influxo de cálcio pela inibição da atividade do influxo de cálcio pela  $Ca^{++}$ -ATPase do retículo endoplasmático<sup>52</sup>.

Os relatos iniciais sugerem uma incidência de 15% em pacientes dialíticos que utilizaram gadolínio, mas nem todos os trabalhos confirmam essa estatística.

O diagnóstico deve ser feito por meio de biópsia profunda de pele, sendo encontrado gadolínio, fibrócitos, além de reação de imuno-histoquímica com a presença de CD34+<sup>53</sup>.

O quadro clínico inicial é de prurido, queimação, dor, hiperemia e brilho cutâneo com evolução para endurecimento da pele e dermatite ocre em membros inferiores e superiores, lesões em “botas e luvas”, bem como enrijecimento progressivo das articulações com perda de mobilidade em um processo de elevada morbidade com evolução para confinamento no leito, podendo também ocorrer acometimento de órgãos como coração e pulmões<sup>53</sup>.

Até o momento não existe tratamento eficaz, além da melhora da função renal, observada nos quadros de LRA ou pelo transplante na doença renal crônica.

Quando sua realização for imprescindível, sem alternativas de outros exames para alguma decisão, devem ser utilizados os gadolínios de moléculas macrocíclicas e na menor dose possível. A hemodiálise é preconizada após seu uso nos pacientes de risco, em três dias consecutivos, com retirada de 78, 96 e 99%, o que não significa que a proteção seja segura<sup>50,52,53</sup>.

Deve-se esclarecer e discutir com o paciente e seus familiares os riscos e os benefícios da utilização do gadolínio, bem como dos contrastes iodados, para que ele possa participar das decisões.

Novos contrastes como o USPIOs (*ultrasmall supermagnetic iron oxides*) devem surgir nos próximos anos com perfis de segurança maiores para os pacientes com perda avançada de função renal como alternativas ao gadolínio<sup>55</sup>.

## Recomendações

- Avaliação criteriosa da necessidade de realização de exame de imagem ou de procedimento que utilize al-

gum meio de contraste, seja iodado, seja paramagnético (gadolínio).

- Avaliação da função renal não somente pela creatinina plasmática, mas também pela filtração glomerular estimada ou medida.
- Avaliação dos riscos e do benefício da utilização de contrastes iodados ou de ressonância magnética com utilização de gadolínio para diagnóstico e tratamento.
- Discutir com o paciente e família os possíveis cenários de evolução, seja para diálise temporária, seja permanente, bem como a possibilidade de FNS.

## Na utilização de contraste iodado deve-se também avaliar

- Presença *diabetes mellitus*.
- Presença de insuficiência cardíaca congestiva.
- Retirada de furosemida por 24 horas antes e depois do procedimento.
- Retirada de anti-inflamatórios e drogas nefrotóxicas concomitantes como aminoglicosídeos quando possível.
- Hidratação sempre que possível com soro fisiológico a 0,9% ou 0,45%, 1mL/kg/hora 12 horas antes e depois do procedimento ou alternativamente.
- Hidratação com solução de bicarbonato de sódio 154mEq bicarbonato = 150mEq bicarbonato/864mL de soro glicosado a 5%, 3,5mL/kg uma hora antes do procedimento e 1,2mL/kg nas 6 horas posteriores para pacientes que não puderem se submeter a hidratação por tempo mais prolongado (12 horas) ou nos procedimentos de urgência.
- Hidratação por via oral vigorosa, sempre que possível, nos pacientes ambulatoriais.
- Utilização de contrastes iso-osmolar não iônicos nos pacientes com alteração de função renal, diabéticos e/ou com insuficiência cardíaca descompensada, ou pelo menos de baixa osmolaridade.
- Utilizar o menor volume possível de meio de contraste (< 2mL/kg peso).
- Retirar os hipoglicemiantes orais após a realização do procedimento pelo risco de hipoglicemia e acidose nos casos de LRA.
- Não realizar novo exame antes de 72 horas.
- N-aceticistefna 600mg 12/12 horas antes e depois (discutível!).

## Na utilização de gadolínio

- Para pacientes com filtração glomerular entre 10 e 30mL/min, utilizar gadolínios de moléculas macrocíclicas em dose máxima de 0,1mmol/kg de peso.
- Pacientes em hemodiálise uma sessão imediatamente após o exame e depois por três dias consecutivos.
- Pacientes em diálise peritoneal devem ser hemodialisados.

## Futuras observações

- Aumento dos estudos utilizando bicarbonato de sódio.
- USPIO.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Persson PD. Contrast-induced nephropathy. *Eur Radiol*, 2005; 15(Suppl 4): D65-D69.
2. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int* 2006; 69: S3-S7.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R. For BEST KIDNEY Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. Beginning and ending supportive therapy for the kidney. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
4. 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.
5. Keeley EC, Grines CL. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1.000 cases. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1861-1865.
6. McCullough PA, Soman SS: Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin* 2005; 21: 261-280.
7. Morcos SK, Thomsen HS. European society of urogenital radiology guidelines on administering contrast media. *Abdom Imaging* 2003; 28: 187-190.
8. 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.
9. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-936.
10. Laranja SMR, Ajzen H, Schor N. Nephrotoxicity of low-osmolality contrast media. *Ren Failure* 1997; 19: 307-314.
11. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86: 649-652.
12. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E *et al*. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393-1399.
13. Itoh Y, Yano T, Sendo T *et al*. Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *J Pharmacol Sci* 2005; 97: 473-488.
14. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla-its implications for disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 647-655.
15. Lin J, Bonventre JV. Prevention of radiocontrast nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 105-110.
16. Lessio C, de Assunção 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.
17. Laranja SMR, Casarini DH, Rasviscakaz. Effects of contrast media Hexabrix on mesangial cell in culture: XII International Society of Nephrology abstracts of oral presentation acute renal failure 1995; p145.
18. Katzberg RW. Contrast medium-induced nephrotoxicity: wich pathway? *Radiology* 2005; 235: 843-849.
19. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 12-24.
20. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG *et al*. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491-499.
21. Liss P, Nygren A, Olsson U *et al*. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int* 1996; 49: 1268-1275.
22. Nygren A, Hellberg O, Hansell P. Red-cell trapping in the rat renal microcirculation induced by low-osmolar contrast media and mannitol. *Invest Radiol* 1993; 28: 1033-1038.
23. Liss P, Nygren A, Erikson U *et al*. Injection of low and iso-osmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 1998; 53: 698-702.
24. Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F61-F70.
25. Solomon R, Werner C, Mann D *et al*. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-1420.
26. Solomon R. Contrast media nephropathy how to diagnose and how to prevent *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1812-1815.
27. Mueller C, Buerke G, Buettner HJ *et al*. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-336.
28. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006; 295: 2765-2779.
29. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV *et al*. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. *JAMA* 2004; 291: 2328-2334.
30. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB *et al*. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1038-1046.
31. Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T *et al*. Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Coron Artery Dis* 2008; 19: 413-419.
32. Heng AE, Cellarier E, Aublet-Cuvelier B *et al*. Is treatment with N-acetylcysteine to prevent contrast-induced nephropathy when using bicarbonate hydration out of date? *Clin Nephrol* 2008; 70: 475-484.
33. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S *et al*. Sodium Bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 256-257.
34. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C *et al*. Prevention of radiographic contrast agent induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-184.
35. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P *et al*. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 284-294.
36. Pinto CF, Watanabe M, Vattimo M de F. Hydration and N-acetylcysteine in acute renal failure caused by iodinated contrast médium: an experiment with rats. *J Nephrol* 2008; 21: 783-788.
37. Jo SH, Koo BK, Park JS *et al*. N-acetylcysteine versus ascorbic acid for preventing contrast-Induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography NASPI study-a prospective randomized controlled trial. *Am Heart J* 2009; 157: 576-583.
38. Marenzi G, Assanelli, E, Marana I: N-acetylcysteine and contrast induced nephropaty in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773-2782.
39. Berwanger O, Cavalcanti AB, Souza GMRA *et al*. for ACT investigators. Acetylcystein for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography. *Circulation* 2011; 124: 1250-1259.
40. Briguori C, Visconti G, Focaccio A *et al* for the REMEDIAL II investigators: renal insufficiency after contrast media administration trial II RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2011; 124: 1260-1269.
41. Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992; 62: 413-415.
42. van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M *et al*. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37: 761-762.
43. Cruz DN, Perazella MA, Ronco C. The role of extracorporeal blood purification therapies in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 515-524.
44. Weisbord SD, Palevsky P. Iodinate contrast media and role od renal repalcemnet therapy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18: 199-206.

45. Ergün I, Keven K, Uruç I *et al.* The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 697-700.
46. Akgun H, Gonlunsen G, Cartwright J Jr *et al.* Are gadolinium – based contrast medium nephrotoxic? A renal biopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1354-1357.
47. Cowper SE, Su LD, Bhawan J. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *The American Journal of Dermatopathology* 2001; 23: 383-393.
48. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356: 1000-1001.
49. U.S. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: gadolinium-Based contrast agents for magnetic resonance imaging (marketed as Magnevist, MultiHance, Omniscan, OptiMARK, Pro-Hance). Food and Drug Administration Web Site: [http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gcca\\_200705HCP.pdf](http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gcca_200705HCP.pdf). Published June 2006. Updated May 23, 2011. Accessed December 30, 2011.
50. Abu-Alfa AK. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast agents. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18: 188-198.
51. Kadiyala D, Roer DA, Perazella MA. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadoversetamide exposure: treatment with sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 133-137.
52. Swaminathan S, Shah SV. New insights into nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2636-2643.
53. Kay J. Nephrogenic systemic fibrosis: a gadolinium-associated fibrosing disorder in patients with renal dysfunction. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(Suppl 3): 66-69.
54. Okada S, Katagiri K, Kumazaki T, Yokoyama H. Safety of gadolinium contrast agent in hemodialysis patients. *Acta Radiologica* 2001; 42: 339-341.
55. Neuwelt EA, Hamilton BE, Varallyay CG, *et al.* Ultrasmall superparamagnetic iron oxides (USPIOs): a future alternative magnetic resonance (MR) contrast agent for patients at risk for nephrogenic systemic fibrosis (NSF)? *Kidney Internat* 2009; 75: 465-574.

## SÍNDROME CARDIORRENAL

Thiago dos Santos Rosa  
Anderson Sola de Haro  
Elisa Mieko Suemitsu Higa



A insuficiência cardíaca engloba um grupo heterogêneo de sinais clínicos ou agravamento de sintomas, resultando na descompensação e consequente internação hospitalar. Desfechos cardiovasculares agudos são a principal causa de hospitalização em pessoas acima de 65 anos de idade, gerando mais de 1 milhão de hospitalizações anuais<sup>1,2</sup>.

Observações recentes de ensaios clínicos têm reforçado o interesse na interação entre o coração e rim. A doença renal é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e está associada com obesidade, diabetes, hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio e um amplo espectro de pacientes com disfunção ventricular esquerda. Além disso, na insuficiência renal crônica, morbidades cardiovasculares são as principais causas de morte. Por outro lado, a insuficiência cardíaca pós-infarto do miocárdio leva a uma diminuição gradual da função renal, que se reflete clinicamente no aumento dos níveis de creatinina. Essa interação entre coração e rim, onde a disfunção de qualquer um deles conduz à desordem do outro, é normalmente referida como síndrome cardiorrenal (SCR)<sup>1,2,4</sup>.

Tem sido proposto que os mecanismos deste *cross-talk* entre estes dois órgãos incluem várias mudanças na hemodinâmica, desequilíbrio do balanço de sal e água, disfunção endotelial, inflamação e ativação dos sistemas de regulação, tais como o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o sistema nervoso simpático (SNS) e o estresse oxidativo<sup>3,4</sup>.

As alterações descritas podem modificar outros fatores que levam a um círculo vicioso, resultando em mais danos estruturais e funcionais no coração e nos rins. Medicamentos comumente utilizados como os inibidores do SRAA ou os betabloqueadores podem afetar não apenas o sistema-alvo, mas também causar, por meio de alças de retroalimentação ou mecanismos compensató-

rios, aumento de outros fatores envolvidos na interação cardiorrenal. No entanto, os mecanismos fisiopatológicos exatos da síndrome cardiorrenal ainda permanecem obscuros (Quadro 39.1). A maioria dos estudos clínicos sobre a interação entre o coração e rim ainda não permite tirar conclusões e explicações para esta interação<sup>4,5</sup>.

A relação entre insuficiência cardíaca e renal já havia sido observada em 1868, mas foram necessários outros 130 anos para se estabelecer a insuficiência renal como um dos mais fortes fatores no desenvolvimento da insuficiência cardíaca<sup>6</sup>.

Apenas recentemente houve uma estruturação que caracteriza melhor esta disfunção orgânica dupla. Foi oferecido um consenso para sua definição, mas ela ainda não foi definitivamente estabelecida. Ronco *et al* delinea-

**Quadro 39.1** – Características fisiopatológicas e manifestações clínico-laboratoriais da síndrome cardiorrenal (adaptado de Szymanski *et al*, 2011).

Características fisiológicas	Manifestações clínico-laboratoriais
Danos primários	Diminuição do débito cardíaco
Danos secundários	Aumento da congestão venosa
Ativação neuro-humoral	Ativação do SRAA Ativação do SNS
Estresse oxidativo	Diminuição da biodisponibilidade do NO Aumento da produção de ERO
Inflamação Disfunção endotelial	Aumento de citocinas circulantes
Anemia	Níveis baixos de hematúria/ hemoglobina

SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS = sistema nervoso simpático; NO = óxido nítrico; ERO = espécies reativas de oxigênio.



ram inicialmente cinco categorias, em que se evidencia a interação complexa e bidirecional da falência cardíaca e renal aguda e crônica (Fig. 39.1). Esta definição demarca aspectos importantes que passaram a servir de base para a organização das pesquisas científicas relacionadas a esta síndrome. Nesta classificação, a primeira interação é definida como tipo 1, ou SCR aguda, sendo de ocorrência mais comum e utilizada quando o agravamento súbito da função cardíaca (choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca agudamente descompensada) provoca lesão aguda no rim (insuficiência renal aguda). A do tipo 2 ou SCR crônica é definida quando anomalias

crônicas da função cardíaca (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva crônica) induzem lesão renal progressiva e potencialmente irreversível<sup>7,8,26</sup>.

Na sequência temos a do tipo 3 ou síndrome renocardíaca aguda, que é definida pelo agravamento súbito e primário da função renal (por exemplo, lesão renal aguda, isquemia ou glomerulonefrite) que resulta na disfunção cardíaca aguda (por exemplo, insuficiência cardíaca, arritmia ou isquemia). A do tipo 4 ou síndrome renocardíaca crônica é quando a doença renal crônica (por exemplo, doença glomerular ou intersticial crônica) contribui para a diminuição da função cardíaca, hiper-

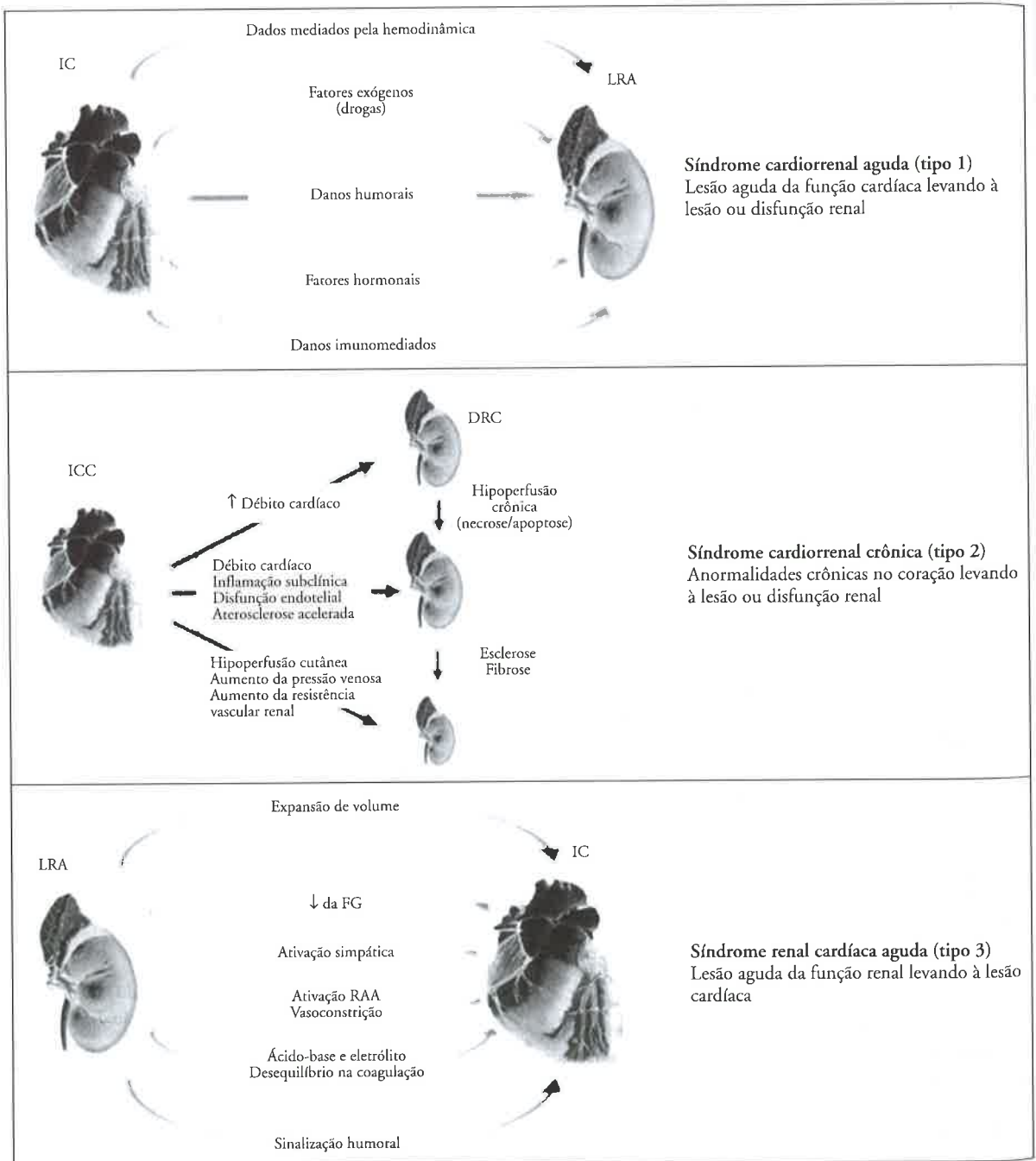
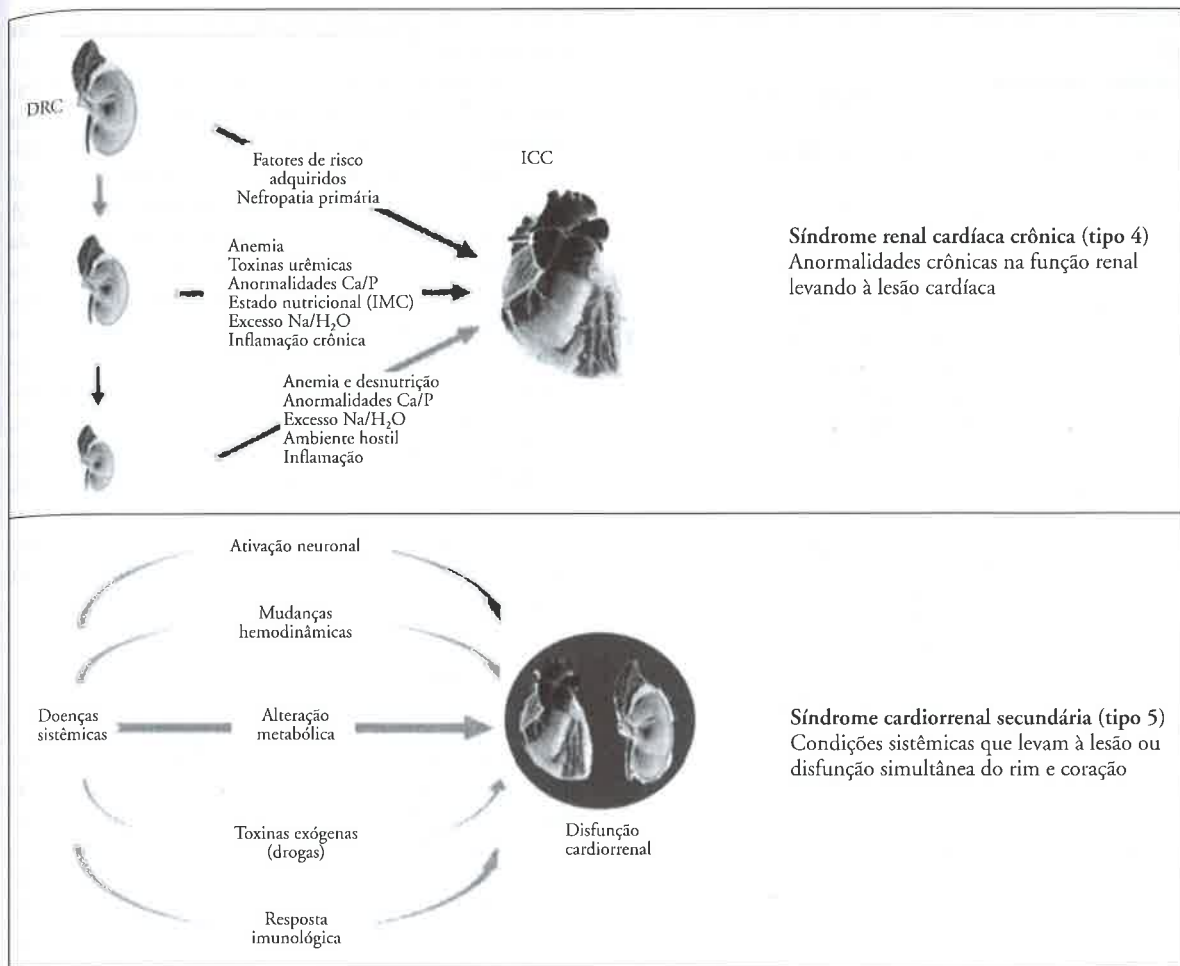


Figura 39.1 - Fisiopatologia e definições dos subtipos da síndrome cardiorenal<sup>7</sup>.



trofia ventricular, disfunção diastólica e/ou aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos<sup>27</sup>.

Por último, temos a do tipo 5 ou SCR secundária; este subtipo surge quando a causa primária (aguda ou crônica) não é de causa renal ou cardíaca, contudo é capaz de induzir lesão permanente ou reversível em ambos os órgãos.

A fisiopatologia subjacente da SCR provavelmente envolve diferentes variáveis como fatores neuro-humorais, hiperatividade simpática, estresse oxidativo e anemia, além de mecanismos moleculares adicionais ainda não esclarecidos<sup>4,5</sup>.

Devido a falta de consenso, compreensão limitada da fisiopatologia e alta mortalidade ligada à SCR, o diagnóstico, o tratamento e a evolução de pacientes com essa doença ainda necessitam de grande atenção, até mesmo em relação aos medicamentos que são bem aceitos para a população com insuficiência cardíaca e que não sejam diretamente nefrotóxicos (por exemplo, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora, antagonistas do receptor de angiotensina II etc.). Existe a possibilidade de que pacientes com alguma disfunção renal ou cardíaca se beneficiem com o tratamento tradicional, porém aqueles com associação de ambas (caracterizando a SCR) fazem desta população um alvo para a investiga-

ção de novas terapias. Ensaios clínicos recentes investigando terapias tradicionais, com efeitos potenciais para indivíduos com insuficiência cardíaca, não conseguiram mostrar os mesmos benefícios em pacientes com SCR. Possíveis explicações para esses resultados incluem a falta de compreensão da fisiopatologia e a heterogeneidade da população<sup>1-3,8-10</sup>.

O uso dos níveis de creatinina e proteinúria para a caracterização de um diagnóstico de lesão renal provavelmente também não atende à complexidade das interações cardiorenais, dado que a creatinina pode levar dias para aumentar e evidenciar uma lesão renal. Novos biomarcadores séricos, tais como a *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), interleucina-18 (IL-18) e *kidney injury molecule-1* (KIM-1) poderão permitir a detecção precoce de SCR, como marcadores mais representativos da função renal<sup>8,11</sup>. No quadro 39.2 podem-se visualizar as principais características dos cinco tipos de SCR descritos por Ronco *et al*<sup>7</sup>.

#### ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS NA SCR

Vários mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para se compreender a interface entre o coração e rim na SCR. Guyton *et al*<sup>17</sup> descreveram um modelo de conexão

Quadro 39.2 – Biomarcadores (adaptado de Iwanaga e Miyazaki<sup>11</sup>).

Sistemas conectores cardiorenais	Biomarcadores
Neuro-hormonais	Peptídeos natriuréticos Atividade dos componentes do SRAA Catecolaminas Endotelinas Vasopressina
Lesão cardíaca	Troponinas cardíacas (c Tris) Proteínas cardíacas ligantes a ácidos graxos (H-FABP) Faz (APO-1) Fator de diferenciação do crescimento-15 (GDF-15)
Lesão renal	<i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i> (NGAL) <i>Kidney injury molecule-1</i> (KIM-1)
Estresse oxidativo	Lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (LDL-ox) Óxido nítrico (NO) Mieloperoxidases Malondaldeído plasmático Ácido úrico
Inflamatório	Proteína C-reativa (PCR) IL-1, 2, 6, 8, 18, TNF- $\alpha$
Caquexia	Tri-iodotreonina IGF-1 e GH Leptina Adiponectina Cortisol

hemodinâmica complexa entre eles. Bongartz *et al* propuseram um modelo baseado nos estudos de Guyton sobre as ligações cardiorenais responsáveis pela progressão da SCR: o SRAA, a hiperatividade simpática, a inflamação e o equilíbrio na produção e remoção de espécies reativas ao oxigênio e ao nitrogênio. Alterações hemodinâmicas são consideradas o principal fator na fisiopatologia da SCR. Se o coração não pode manter o débito cardíaco, isso resulta em redução na perfusão de órgãos periféricos, incluindo diminuição do fluxo sanguíneo renal. A diminuição da perfusão renal é o principal determinante do ritmo de filtração glomerular (RFG) em pacientes com insuficiência cardíaca. Foi demonstrado que a redução do RFG em pacientes com insuficiência cardíaca é também inversamente relacionada com a pressão venosa central<sup>16,17</sup>.

A relação entre a pressão venosa central e o RFG parece ser bidirecional, pois o comprometimento da função renal pode levar à retenção de sal e água e, portanto, aumentar a pressão venosa. Alterações hemodinâmicas na insuficiência cardíaca ativam múltiplos mecanismos de regulação, entre os quais o SRAA é o mais importante. Inicialmente voltado para preservar a homeostase cardíaca e renal, sua ativação a longo prazo, eventualmente, leva a progressão da insuficiência cardíaca,

fibrose e necrose do miocárdio, assim como sua remodelação<sup>16-18</sup>.

O bloqueio do SRAA pode reverter algumas alterações histológicas no miocárdio, melhorando a função endotelial e reduzindo o tônus adrenérgico, o que resulta em melhora do prognóstico. No entanto, pouco se sabe sobre os efeitos a longo prazo da inibição do SRAA na função renal do paciente com insuficiência cardíaca primária. A progressão da insuficiência cardíaca leva também à compensação da ativação dos barorreceptores e ao aumento da atividade simpática. Por um lado, o débito cardíaco é preservado, mas também existem efeitos adversos, tais como apoptose e necrose de cardiomiócitos, com o uso prolongado dos bloqueadores do SRAA. Também tem sido sugerido que a hiperatividade simpática pode ter efeitos diretos sobre o sistema vascular renal, por exemplo, a denervação simpática renal pode causar melhora no RFG. Além disso, a ativação do SNS interage com outros conectores cardiorenais, como o SRAA e o estresse oxidativo<sup>16-18</sup>.

## RESISTÊNCIA À INSULINA E OBESIDADE NA SCR

A resistência à ação da insulina é um distúrbio metabólico e funcional frequentemente associado com a obesidade e a SCR. Em condições de excessivo consumo calórico, a insulina e a angiotensina II (Ang II) ativam a sinalização do alvo da rapamicina em mamífero (mTOR)/p70 S6 kinase (S6K1), no tecido cardíaco. A ativação excessiva de mTOR/S6K1 induz uma resistência cardíaca à ação da insulina, via fosforilação em serina dos substratos dos receptores 1 e 2 de insulina (IRS-1/2), causando hipertrofia cardíaca. Nos ratos Zucker obesos insulinoresistentes (um modelo de roedores para a SCR), a ativação da sinalização da mTOR/S6K1 no tecido cardíaco desempenha um papel importante na fisiopatologia da progressão da insuficiência cardíaca. A confluência interativa de fatores como hipertensão, resistência à insulina, dislipidemia, obesidade, microalbuminúria e/ou diminuição da função renal constituem alentados fatores de risco para SCR<sup>12-15,24</sup>.

O consumo excessivo de dietas ricas em carboidratos, provenientes, em grande parte, de alimentos altamente processados e bebidas adoçadas com açúcar (dieta ocidental), correlaciona-se com o aumento de fatores de risco para SCR. Além disso, a obesidade induz a ativação do SRAA, que pode elevar os níveis de Ang II, um vasoconstritor potente e de ação pró-inflamatória. A Ang II medeia sua ação via receptor de angiotensina 1 (AT<sub>1</sub>R), promovendo a resistência à ação da insulina, fibrose, inflamação e doenças cardiovasculares. A inibição da geração de Ang II (por meio do uso de inibidores da enzima conversora), bem como o bloqueio do AT<sub>1</sub>R, têm provado ser benéficos no tratamento da resistência à ação da insulina, bem como na atenuação da hipertrofia ventricular e danos renais. A obesidade também altera as funções dos adipócitos, reduzindo a secreção de agentes anti-inflamatórios, anti-isquêmicos, como a adiponecti-



na e aumentando a secreção de agentes pró-inflamatórios e pró-trombóticos como a resistina. Assim, em condições de sobrepeso, os danos cardíaco e renal são exercidos por uma infinidade de sinais extracelulares (hiperinsulinemia, elevação dos níveis de Ang II, perfil adverso dos níveis de citocinas pró-inflamatórias), fatores hemodinâmicos, neuroendócrinos, fibróticos, assim como pela própria hipertrofia ventricular esquerda<sup>12-15,24</sup>.

## O ESTRESSE OXIDATIVO E A INFLAMAÇÃO NA SCR

Há evidências crescentes de que um dos agravantes da síndrome cardiorenal é o estresse oxidativo. Em pacientes com insuficiência cardíaca, há aumento do estresse oxidativo, o que compromete a vasodilatação mediada pelo NO, gerando alterações hemodinâmicas como a redução da perfusão renal. A diminuição da biodisponibilidade do NO e o aumento da produção de ERO levam à disfunção endotelial e este fator tem sido relacionado à redução na perfusão renal, inflamação e lesões de órgãos-alvo, como o rim e coração<sup>19,23</sup>.

A inflamação é considerada um fator de risco para incidência de infarto do miocárdio e morte em pacientes urêmicos e também um marcador de gravidade na progressão da insuficiência cardíaca. Além disso, existe uma interação entre estresse oxidativo, inflamação e ativação do SRAA<sup>19,20,22</sup>.

## ANEMIA NA SCR

Outro fenômeno na relação entre o coração e a insuficiência renal é a anemia. A presença de anemia está associada

com pior prognóstico na insuficiência cardíaca. A patogênese da anemia na insuficiência cardíaca parece ser multifatorial e até certo ponto é resultado da diminuição da função renal. A combinação de anemia e disfunção renal em pacientes com insuficiência cardíaca está associada com piora na progressão de ambas as afecções (insuficiências cardíaca e renal), tornando a anemia um dos principais fatores para a gênese da SCR. A correção do quadro de anemia evidencia melhora no desempenho do coração em pacientes com doença renal crônica e da função renal naqueles com insuficiência cardíaca<sup>19,20,22</sup>.

## LESÃO GLOMERULAR/TUBULAR NA SCR

A presença de albuminúria como um sinal de lesão glomerular tem sido relatada como forte preditor de desfecho desfavorável na população em geral e em pacientes com hipertensão. No entanto, a fisiopatologia da albuminúria e sua relação com o prognóstico não são claras na insuficiência cardíaca. Não há também evidências de que o dano tubular está presente nesta população. Os mecanismos subjacentes ao dano tubular na insuficiência cardíaca ainda são desconhecidos, mas as explicações possíveis incluem hipóxia regional, devido à diminuição do fluxo sanguíneo renal<sup>20-23</sup> (Fig. 39.2).

## Agradecimentos

Agradecemos aos Mestrandos do Laboratório de NO e Estresse Oxidativo da UNIFESP, André Soares Trindade, pela ajuda e acompanhamento do desenvolvimento deste capítulo, e Margaret Gori Mouro, pelo apoio no desenvolvimento dos trabalhos que formaram a base de nossos estudos neste tema tão fascinante.

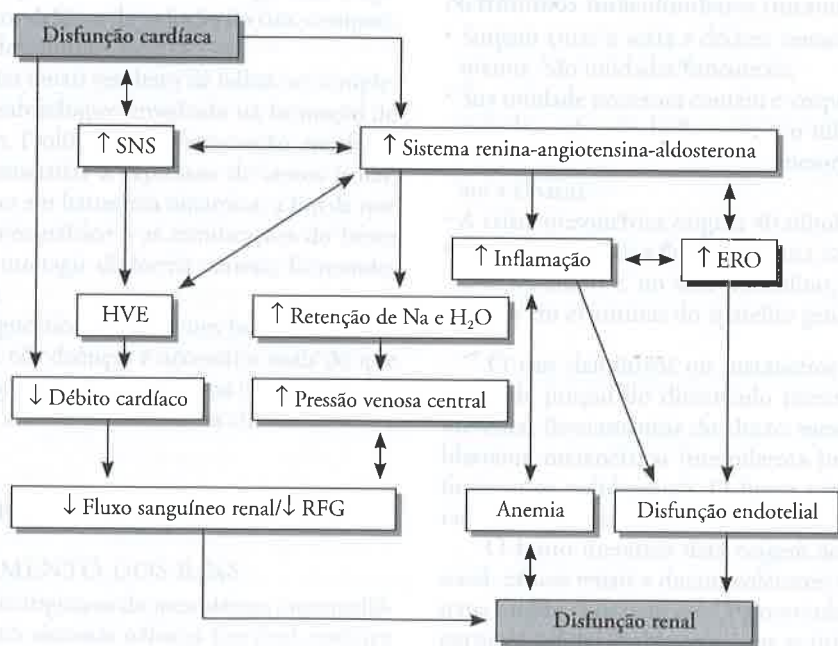


Figura 39.2 – Possíveis conectores entre a disfunção cardíaca e a renal (adaptado de Szymanski *et al*<sup>4</sup>).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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; 35: 1296-1305.
2. House A, Haapio M, Lassus J *et al.* Therapeutic strategies for heart failure in cardiorenal syndromes. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 759-773.
3. Wall MD. Cardiorenal risk factors. *Am J Med Sci* 2010; 340: 33-37.
4. Szymanski MK, De Boer RA, Navis GJ *et al.* Animal models of cardiorenal syndrome: a review. *Heart Fail Rev* 2011; (in press).
5. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.
6. Moxon. Guy's Hospital: (Department of Morbid Anatomy.): notes of autopsies of—I. Hemiplegia from embolus; renal disease. II. Pulmonary apoplexy from embolus; phtisis. III. Hypertrophy and dilatation of the heart; thickening of middlesized systemic arteries. *Lancet* 1868; 91: 498-499.
7. Ronco C, Haapio M, House AA *et al.* Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-1539.
8. Ronco C, McCullough P, Anker SD *et al.* Acute dialysis quality initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-711.
9. Pateinakis P, Papagianni A. Cardiorenal syndrome type 4 cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis, management. *Inter J Nephrol* 2011 (in press).
10. Dammana K, Voors AA, Navis G *et al.* The cardiorenal syndrome in heart failure. *Progr Cardiovasc Dis* 2011; 54: 144-153.
11. Iwanaga Y, Miyazaki S. Heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers. *Circulation J* 2010; 74: 1274-1282.
12. Kambayashi Y, Nagata K, Ichiki T *et al.* "Insulin and insulin-like growth factors induce expression of angiotensin type-2 receptor in vascular-smooth-muscle cells." *Eur J Biochem* 1996; 239: 558-565.
13. Pulakat L, Aroor AR, Gul R, Sowers JR. Cardiac insulin resistance and microRNAmotulators. *Exp Diabetes Res* 2012 (in press).
14. Friedman JM. A war on obesity, not the obese. *Science* 2003; 299: 856-858.
15. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF *et al.* Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005; 293: 1861-1867.
16. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA *et al.* The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005; 26: 11-17.
17. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control – its infinite gain!. *Hypertension* 1990; 16: 725-730.
18. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-643.
19. Mentz RJ, Lewis EF. Epidemiology of cardiorenal syndrome. *Heart Fail Clin* 2010; 6: 333-346.
20. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* 2010; 121: 2592-2600.
21. Dandamudi S, Chen HH. Treatment strategies for management of cardiorenal syndrome. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2011; 13: 556-569.
22. Reinglas J, Haddad H, Davies RA *et al.* Cardiorenal syndrome and heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25: 141-147.
23. Natali A, Pucci G, Boldrini B *et al.* Metabolic syndrome: at the crossroads of cardiorenal risk. *J Nephrol* 2009; 22: 29-38.
24. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
25. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1419-1428.
26. Uchino S, Bellomo R *et al.* An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1913-1917.

## DOENÇAS RENAIIS CONGÊNITAS: UMA ABORDAGEM CLÍNICA E GENÉTICA

Carlos Roberto da Rocha Zago  
Larissa Celiberto Renosto  
Elisa Mieko Suemitsu Higa



### INTRODUÇÃO

Em 2009, no Brasil, 10.360 pessoas vieram a óbito devido a malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas. Dentre esses, 4% devem-se a malformações do trato genitourinário. Tais deformidades são o maior determinante fator associado à doença renal crônica terminal em crianças<sup>1</sup>.

Desse grupo de doenças, as mais prevalentes são as doenças císticas do rim, que acometem 48% dos indivíduos que falecem por doenças renais congênitas, a agenesia renal e outros defeitos de redução do rim, compondo outros 31% dos óbitos<sup>1</sup>.

Malformações renais resultam de falhas no complexo mecanismo embriológico envolvido na formação do aparelho urinário. Proliferação, diferenciação, morfogênese e morte, associadas à expressão de certos genes, necessitam ocorrer em harmonia dinâmica, a fim de que o mesênquima metanéfrico e as ramificações do broto ureteral possam interagir de forma correta, formando, assim, os néfrons.

Para um diagnóstico preciso e um bom tratamento do paciente com tais doenças é necessário mais do que achados radiológicos, sendo preciso uma interação desses com a genética e com as manifestações clínicas.

### EMBRIOGÊNESE RENAL

#### DESENVOLVIMENTO DOS RINS

O sistema urinário origina-se do mesoderma intermediário, o qual gera três sistemas néfricos (cervical, torácico e lombar) na sequência craniocaudal. O mesoderma sofre transformações gerando os nefrôtomos<sup>2</sup>:

#### Nefrôtomos cervicais (pronefros)

- Aparecem na quarta semana do desenvolvimento, sendo temporários e não funcionais devido ao fato de não apresentar o corpúsculo renal (apenas apresenta o glomérulo) e de suas secreções caírem no celoma.
- A unidade excretora é formada pelo ducto pronefrico (participa da formação do ducto mesonéfrico), túbulo pronefrico e glomérulo. Essas estruturas degeneram-se progressivamente.

#### Nefrôtomos toracolombares (mesonefros)

- Surgem entre a sexta e décima semana de desenvolvimento. São unidades funcionais.
- Sua unidade excretora contém o corpúsculo renal (glomérulo e cápsula de Bowman), o túbulo mesonéfrico e o ducto mesonéfrico (o ducto mesonéfrico estende-se até a cloaca).
- A crista mesonéfrica origina 40 túbulos mesonéfricos.
- Há regressão após a décima semana, sendo esta total no sexo feminino e, no sexo masculino, há uma diferenciação em estruturas do aparelho genital.

O rins definitivos ou metanefros originar-se-ão a partir da junção do divertículo metanéfrico ou broto uretérico (brotamentos do ducto mesonéfrico) com o blastema metanéfrico (mesoderma intermediário que formava os nefrôtomos). O broto uretérico passa a se ramificar e o blastema envolve essas ramificações<sup>2</sup>.

O broto uretérico dará origem aos ureteres, pelve renal, cálices renais e ductos coletores; enquanto o blastema originará os néfrons. O glomérulo desenvolve-se a partir de células do blastema que se diferenciam em capilares. Já as artérias que o antecedem vêm de fora para dentro, formadas pelo sistema circulatório e ligando-se



ao glomérulo. Os rins ascendem da posição sacral para a lombar. Essa ascensão cessa quando os rins encontram as glândulas suprarrenais<sup>2</sup>.

## DESENVOLVIMENTO DA BEXIGA URINÁRIA E URETRA

A bexiga urinária e a uretra começam a se desenvolver a partir da divisão da cloaca pelo septo uroretal. A porção ventral originará o seio urogenital e a porção lombar dará origem ao ânus<sup>2</sup>.

O seio urogenital primitivo apresenta três subdivisões:

### Porção cranial: vesical

Desenvolver-se-á na bexiga urinária.

### Porção média: pélvica

Formará a totalidade da uretra feminina e parte da uretra masculina.

### Porção caudal: seio urogenital definitivo

Formará o vestíbulo da vagina, no sexo feminino, e o restante da uretra masculina.

## BASES GENÉTICAS DO DESENVOLVIMENTO RENAL

Os principais genes envolvidos na formação dos rins, em humanos, são o Pax2 e o WT1. O gene WT1 é essencial à sobrevivência do mesênquima ainda indiferenciado, sendo expresso na massa metanéfrica. A expressão de Pax2, Eyal e Sall1 é fundamental para a expressão de GDNF (*glial-derived neurotropic factor*), o qual é essencial à indução e à ramificação inicial do divertículo metanéfrico. A ramificação subsequente é controlada por fatores de transcrição como o Emx2 e sinais dos fatores de crescimento, incluindo membros das famílias Wnt (proteína sinalizadora envolvida na embriogênese e no câncer), FGF (*fibroblast growth factor*) e BMP (*bone morphogenetic protein*)<sup>2</sup>.

Pouco se sabe sobre os genes envolvidos na patogênese das doenças renais. Apenas algumas doenças têm seus mecanismos genéticos bem descritos em humanos, sendo que a maioria dos estudos ainda utiliza ratos como modelo experimental. Pesquisas realizadas em ratos demonstraram que alterações em diversos genes podem resultar em uma mesma doença renal congênita. O quadro 40.1 mostra, em ratos, uma série de genes envolvidos com algumas das doenças que abordaremos neste capítulo<sup>3</sup>.

## AGENESIA RENAL

A agenesia renal é uma anomalia do trato urinário superior que consiste na ausência do rim, decorrente da não existência de tecido metanéfrico. Pode ocorrer uni ou bilateralmente<sup>4</sup>.

No caso da agenesia renal bilateral, ocorre ausência completa do parênquima renal e a incidência é de aproximadamente 1 em 4.000 nascimentos. Os aspectos clínicos incluem orelhas de implantação baixa, nariz em forma de bico de ave, queixo pequeno e pregas cutâneas faciais, definindo, em conjunto, o fâcies de Potter<sup>4</sup>.

Esse conjunto de características faciais associado a deformidades de posição das extremidades inferiores e âmnio nodoso indicam a síndrome de Potter, que será comentada adiante. Ela incide mais no sexo masculino e ainda não foi comprovada nenhuma alteração cromossômica ou incidência familiar<sup>4</sup>.

Identificou-se forte associação entre BRAHD (*bilateral renal agenesis/hipoplasia/dislplasia*) e heterotaxia (posicionamento anormal dos órgãos), o que implica uma série de vias de sinalização e fatores de transcrição envolvidos em estabelecer lateralidade. Isso sugere que a agenesia renal pode compartilhar uma etiologia comum com a heterotaxia em alguns casos<sup>5</sup>.

Muito mais frequente, a agenesia unilateral é mais compatível com uma vida normal e prolongada, ocorrendo em 1 em cada 1.000 casos de necropsia. Pode vir acompanhada de agenesia ipsilateral do ureter e do hemitrígono vesical, sugerindo falha precoce no desenvolvimento. O rim contralateral é hipertrofiado e mais suscetível à litíase e à infecção, podendo ser removido indevidamente ou ser confundido com um tumor, sendo a biópsia renal contraindicada de forma absoluta<sup>4</sup>.

Embora a agenesia frequentemente ocorra em indivíduos normais, pode estar associada a malformações de outros sistemas como coluna vertebral, trato gastrointestinal ou sistema cardiovascular<sup>4</sup>.

## HIPOPLASIA OLIGOMEGANEFRÔNICA

Doença caracterizada pela existência de hipoplasia bilateral marcante dos rins, com grande diminuição do número de néfrons (até 1/5 do normal) com aumento de tamanho (7 a 10 vezes o tamanho normal)<sup>6</sup>.

O quadro clínico dessa doença é caracterizado por vômitos, poliúria, desidratação e atraso no crescimento pôndero-estrutural. Quando a massa renal se torna ineficaz para manusear a carga de fosfato ou para desempenhar as funções metabólicas determinadas pela vitamina D, há aparecimento de hiperparatireoidismo e raquitismo renal<sup>6</sup>.

Na Unidade de Nefrologia Infantil da Santa Casa de São Paulo observamos uma criança – 11 anos, parda, sexo feminino – com esta doença, com quadro clínico sugestivo de glomerulonefrite difusa aguda. O paciente persistiu com hipertensão arterial, hematúria e ureia elevada, sendo, portanto, submetida a exames radiológicos que revelaram exclusão renal à direita e diminuição do rim esquerdo. O diagnóstico de hipoplasia oligomeganefrônica foi confirmado através de biópsia renal<sup>6</sup>.

## SÍNDROME DE POTTER

A síndrome descrita por Potter envolve uma série de anomalias maiores. A principal manifestação renal da síndrome é a agenesia renal bilateral e a disgenesia renal (desenvolvimento anormal do parênquima renal, com formação de cistos e lesões renais irreversíveis, como resultado de diferenciação do tecido anormal metanéfrico).

Quadro 40.1 – Bases genéticas dos defeitos renais em ratos<sup>3</sup>.

Gene	Nome da doença
<b>Genes que codificam fatores de transcrição e moléculas relacionadas</b>	
Bf2	Hipoplasia renal
Emx2	Agenesia renal
Foxc1	Rins supranumerários
Foxc2	Hipoplasia renal
Foxd1	Rins “em ferradura”
Hnflb	Cistos renais
Hoxa11/Hoxd11b	Agenesia ou hipoplasia renal
Lim1	Agenesia renal
Pax2	Agenesia renal em mutantes nulos; hipoplasia renal em heterozigotos
Rara/Rarb2b	Malformações dos rins e ureter
Sall1	Agenesia renal
Six1	Agenesia renal
<b>Genes que codificam fatores de crescimento e moléculas relacionadas à sinalização</b>	
Agtr2	Malformações diversas no trato renal em machos (gene localizado no cromossomo X)
Bmp4	Ampla variedade de malformações dos rins e ureter em heterozigotos Mutantes nulos morrem antes da nefrogênese
Bmp7	Displasia renal
Fgf7	Hipoplasia renal
Gdnf	Agenesia renal
Gremlin	Agenesia renal
Ret	Agenesia ou displasia renal
Robo2	Rins supranumerários
Shh	Hipoplasia renal e malformações do ureter
Slit2	Rins supranumerários
Spry1	Rins supranumerários
Wnt4	Hipoplasia renal
Wnt11	Hipoplasia renal
<b>Genes que codificam proteínas da matriz extracelular</b>	
Fras1	Agenesia renal
Frem2	Diversas malformações renais
Itga8	Rins displásicos
Lamab2	Síndrome nefrótica
Nephrin	Síndrome nefrótica congênita
<b>Genes que codificam diversas outras classes de proteínas</b>	
Bcl2	Hipoplasia e apoptose renal
Cox2	Hipoplasia renal
Eya1	Agenesia renal
Hs2st	Agenesia renal
UpII	Hidronefrose e refluxo vesicoureteral
UpIII	Hidronefrose e obstrução uretérica

co). Outras características e malformações associadas incluem: agenesia sacral, hipoplasia pulmonar, ânus imperfurado e malformação dos membros inferiores<sup>6</sup>.

A maioria dos recém-nascidos com a síndrome vem a óbito em poucos dias. A elevada mortalidade deve-se, principalmente, à falência respiratória. Pneumotórax e falência renal aguda também colaboram com as causas de morte desses infantes<sup>7</sup>.

Além das malformações, Potter descreveu fácies típicas apresentados pelos fetos com a síndrome, que podem ser utilizados para o diagnóstico da doença. As características incluem: nariz achatado, queixo recuado, hipertelorismo com epicanto estendido e implantação baixa de orelhas<sup>6</sup>.

Na Unidade de Nefrologia Infantil da Santa Casa de São Paulo, encontramos um caso de agenesia renal bilateral. O paciente, nascido de parto normal e a termo, apresentava fácies de Potter, pseudo-hermafroditismo e imperfuração anal. Foi a óbito aos 3 dias de idade e o diagnóstico foi confirmado pela necropsia<sup>6</sup>.

Segundo Al-Haggar *et al*<sup>7</sup>, a síndrome de Potter pode estar intimamente ligada à sirenomelia (doença incompatível com a vida, também conhecida como síndrome da sereia, na qual os membros inferiores apresentam-se fundidos e há ausência de genitália), em gestantes diabéticas.

## DOENÇAS CÍSTICAS DO RIM

As doenças císticas do rim não são completamente conhecidas e estão sujeitas a uma variedade de classificação que, muitas vezes, dificultam sua compreensão. A maioria das anormalidades císticas é denominada "doença policística", devido à ênfase dada aos cistos, havendo certa exclusão de outras características, o que impede uma terminologia e classificação satisfatórias. Uma boa classificação deve ser baseada em características clínicas, genéticas, radiográficas e morfológicas. Clinicamente, é importante diferenciar doenças displásicas císticas de doenças hereditárias císticas<sup>4</sup>.

Entre as doenças displásicas císticas estão o rim multicístico, os cistos múltiplos associados com obstrução do trato urinário, a displasia cística difusa e a displasia cística focal e segmentar<sup>4</sup>.

Já entre as doenças hereditárias císticas estão a doença policística (do tipo infantil e do tipo adulto), a doença renal microcística, a doença medular cística e cistos renais nas síndromes hereditárias de malformações múltiplas. Elas têm em comum sua determinação genética e a ausência de estruturas displásicas, diferenciando-se por características clínicas, genéticas e morfológicas<sup>4</sup>.

O epitélio que forma os cistos displásicos apresenta alta taxa de proliferação celular e maior expressão de Pax2 e Bcl2, enquanto os tecidos em torno do cisto apresentam, de forma oposta, altas taxas de apoptose devido à falta de Bcl2, prejudicando a formação dos néfrons<sup>8</sup>.

Essas doenças císticas (displásicas e hereditárias) serão apresentadas resumidamente, a seguir, lembrando

que, além delas, podem ser descritas outras formas de cistos renais, como os cistos simples, o rim em esponja e os cistos multiloculares, que serão descritos também.

## DOENÇAS DISPLÁSICAS CÍSTICAS

### Rim multicístico

O rim multicístico é parecido com o rim displásico. Forma grave de displasia corticomedular, o rim apresenta-se distorcido e aumentado em grau variável pelos cistos, que se encontram em maioria na periferia. A origem provável dos cistos é de dilatações dos ductos coletores e perda de continuidade entre os túbulos contornados distais e os ductos coletores. A atresia uretral quase sempre acompanha os rins multicísticos<sup>6</sup>.

Segundo *Marcondes*, há a forma unilateral, que é encontrada em lactentes e crianças normais como uma massa abdominal móvel; lobulada, apresentando, às vezes, anomalias como hidronefrose e hipoplasia com displasia; e a forma bilateral, encontrada em recém-nascidos com anomalias congênitas múltiplas e fácies anormal, levando a morte precoce no primeiro ano de vida<sup>4</sup>.

### Cistos múltiplos associados a obstrução do trato urinário

Malformação frequentemente encontrada em meninos no primeiro ano de vida, com obstrução grave devido à válvula de uretra posterior, sendo as alterações limitadas ao córtex renal e mais intensas no córtex periférico. Podem ocorrer rim exclusivo, hidronefrose e hidroureter bilaterais<sup>4</sup>.

### Displasia cística difusa

Apresenta semelhança com os rins da doença policística infantil, porém difere no padrão histológico (estruturas displásicas presentes em grau variável), na herança (não é determinada geneticamente) e no padrão de malformação associada (fígado normal). Ocorre unilateral ou bilateralmente, com predomínio de um lado<sup>4</sup>.

### Displasia cística segmentar e focal

Com origem glomerular, tubular, ductular ou ductal, os cistos podem ser escassos e localizados em um segmento do rim ou irregularmente distribuídos<sup>4</sup>.

## DOENÇAS HEREDITÁRIAS CÍSTICAS

### Doença policística

Sempre bilateral, podendo haver dois tipos (infantil e adulto), dependendo da idade de instalação, modo de herança e características anatômicas<sup>6</sup>.

Em todos os casos de doença policística infantil encontra-se acometimento tanto dos rins quanto do fígado, podendo haver cistos em outros órgãos como pâncreas ou pulmões. Nos rins, os cistos distribuem-se uniformemente e arranjam-se radialmente. A malformação afeta as áreas portais e os cistos distribuem-se uniformemente através do fígado, preservando a estrutura lobular<sup>6</sup>.

Segundo *Marcondes*, as várias formas existentes da doença policística infantil são todas transmitidas por genes autossômicos recessivos, diferenciando-se por sua distribuição etária e morfologia<sup>4</sup>.



A ARPKD (*autosomal recessive polycystic kidney disease*) tem uma incidência estimada em 1: 20.000, apresentando-se tipicamente no período pré-natal ou neonatal com rins muito alargados<sup>4</sup>.

Uma proporção significativa de casos (por volta de 30%) morre no período neonatal, principalmente por insuficiência respiratória. Nos que sobrevivem, hipertensão e insuficiência renal são os maiores sinais de doença renal<sup>9</sup>.

Todas as formas da ARPKD devem-se às mutações no gene *Pkhd1*, o qual codifica uma proteína integral de membrana chamada fibrocistina, de função ainda pouco conhecida. A fibrocistina é encontrada em túbulos coletores corticais e medulares, no ramo ascendente espesso da alça de Henle, na membrana luminal e no citoplasma de células de ducto coletor<sup>10</sup>.

Já a doença policística do tipo adulto diferencia-se da infantil por ter herança autossômica dominante, acometimento hepático de apenas um terço dos pacientes (com cistos irregularmente distribuídos pelo fígado) e pelo padrão morfológico característico das lesões renais, segundo *Marcondes*. Esta forma traduz-se clinicamente pela dor, hematúria, hipertensão e proteinúria, geralmente após a quarta década de vida, com evolução lenta para insuficiência renal e, em 9% dos casos de morte, associada a aneurismas cerebrais<sup>4</sup>.

A ADPKD (*autosomal dominant polycystic kidney disease*) apresenta incidência de 1:400-1.000. Esta é uma das doenças monogênicas mais comuns, sendo caracterizada pelo desenvolvimento bilateral progressivo e aumento de cistos focais, podendo resultar em casos terminais, como *end-stage renal disease* (ESRD). Além disso, pode ainda resultar na grave *polycystic liver disease* (PLD), requerendo intervenção cirúrgica, mas isso ocorre mais raramente, mais em mulheres que em homens. O volume renal pode revelar a progressão da doença antes de uma significativa diminuição da função<sup>8</sup>.

Em novos estudos, foi observada forte associação entre cuidados de encargo com a saúde e disfunções renais avançadas em pacientes com doença policística renal com seguro privado, independentemente da idade e comorbidade de doenças como as cardiovasculares e diabetes. Essa evidência é relevante para avaliações econômicas de novas intervenções que possam prevenir ou atrasar a evolução da doença policística renal<sup>11</sup>.

Ademais, tanto a forma recessiva quanto a dominante da doença policística nos rins são originadas de anormalidades na organela celular chamada *primary cilium* e caracterizadas como o acúmulo de numerosos cistos preenchidos com fluido no parênquima renal, aparecendo como a mais comum causa genética da doença crônica renal<sup>12</sup>.

### Doença renal microcística

Caracterizada por dilatações irregulares dos túbulos contornados proximais, está exclusivamente associada com um tipo de síndrome nefrótica congênita: a do tipo finlandês. Apresenta herança genética autossômica reces-

siva, com ocorrência de mortes no primeiro ano de vida, frequentemente por diarreia grave ou distúrbio hidreletrolítico<sup>4</sup>.

### Doença medular cística

Com características clínicas e patológicas semelhantes à nefronoftise, as duas são consideradas uma entidade única. A instalação é insidiosa e os pacientes apresentam déficit de crescimento, anemia e incapacidade para concentrar a urina. Há casos de herança autossômica dominante e casos de herança autossômica recessiva, desenvolvimento de insuficiência renal progressiva e ocorrência de morte entre 10 e 20 anos de idade<sup>4</sup>.

### Cistos renais nas síndromes hereditárias de malformações múltiplas

Ainda segundo *Marcondes*<sup>4</sup>, os cistos são geralmente assintomáticos e raramente evoluem para insuficiência renal, ocorrendo predomínio de lesões corticais sobre as medulares. Principais síndromes associadas: síndrome de Meckel, esclerose tuberosa, doença de Lindau, distrofia torácica asfíxica de Jeune, síndrome de Zellweger e as síndromes de múltiplas formações.

## OUTRAS FORMAS DE CISTOS RENAIIS

### Cistos simples

A maioria dos cistos é assintomática e não é acompanhada de alterações urinárias. Apesar de descritos como solitários, os cistos são geralmente múltiplos em um mesmo rim ou em ambos, localizando-se preferencialmente na cortical e não se comunicam com a pelve renal<sup>4</sup>.

### Rim em esponja

Lesão cística da medula renal, caracterizada pela presença de muitas dilatações císticas, bilateral, frequentemente assintomática, exceto quando complicada por infecção ou litíase. A suspeita diagnóstica deve ser feita em pacientes com idade entre 20 e 50 anos que apresentam cólicas renais, especialmente se a radiografia simples do abdome revelar nefrocalcinose<sup>6</sup>.

*Medullary sponge kidney* (MSK) é uma malformação renal tipicamente associada à nefrocalcinose e recorrentes pedras de cálcio. Acidose incompleta tubular renal distal, hipocitratúria, hipercalciúria são sintomas comuns da doença<sup>13</sup>.

O estudo sugere a existência de dois fenótipos clínicos distintos em relação aos pacientes que mostram as características típicas da doença na investigação radiológica<sup>13</sup>:

1. Uma forma indolente, raramente caracterizada por pedras ou infecção urinária e frequentemente diagnosticada por sinais e sintomas atípicos, sendo totalmente assintomática em alguns casos (essa forma não está associada à disfunção tubular evidente ou qualquer doença medular);
2. A forma típica mais prevalente, na qual os pacientes manifestam muitas pequenas pedras que apenas ocasionalmente precisam de intervenção urológica (esse

paciente possui fator de risco de pedra urinário, principalmente hipercaleiúria e hipocitraturia, além de doença medular).

O tratamento com citrato de potássio combinado ao acompanhamento clínico da pedra parece ser efetivo na prevenção de pedras renais e suas complicações em pacientes típicos com MSK<sup>13</sup>.

### Cistos multiculares

Massas císticas unilaterais, circunscritas, presentes como tumores abdominais impossíveis de serem diferenciados do tumor de Wilms e sem comunicação entre si. A urografia excretora revela distorção do sistema calicinal devido à pressão<sup>4</sup>.

## SÍNDROME DE MECKEL-GRUBER

Síndrome de malformação múltipla, que pode estar associada à displasia renal de caráter familiar e hereditário, com predominância dos cistos corticais sobre os medulares. Além dos cistos renais, inclui microcefalia e encefalocele posterior. Histologicamente são observados cistos grandes, que parecem ser originados de ductos coletores e envolvidos por colar fibromuscular<sup>4</sup>.

Os rins, displásicos, apresentam-se de tamanho aumentado ou muito pequenos, podendo ser observada grande deficiência do desenvolvimento nefrônico e desenvolvimento corticomedular pobre<sup>4</sup>.

A síndrome de Meckel-Gruber é uma doença recessiva que resulta em defeitos múltiplos do nascimento que estão associados com mutações que afetam a formação de cílios<sup>14</sup>.

## ANOMALIAS CONGÊNITAS OBSTRUTIVAS DA PELE RENAL E MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DO URETER

### HIDRONEFROSE CONGÊNITA

A hidronefrose é a mais frequente alteração encontrada no trato urinário fetal pela ecografia obstétrica, sendo definida como a dilatação da pelve e cálices renais. Pode estar associada ou não à dilatação dos ureteres, da bexiga e da uretra<sup>15</sup>.

Há várias classificações de hidronefrose na literatura (aproximadamente 15), mas a classificação de hidronefrose congênita adotada pela *Society of Fetal Urology* considera a existência de 4 graus<sup>16</sup>:

- Grau 0 – sem padrão de divisão do seio renal (sem dilatações e parênquima normal).
- Grau 1 – dilatação discreta da pelve com parênquima normal.
- Grau 2 – cálices com parênquima normal e dilatação leve da pelve.
- Grau 3 – dilatação moderada da pelve, ainda mantendo cálices com parênquima normal.
- Grau 4 – cálices com redução da espessura do parênquima renal e dilatação acentuada da pelve.

### Causas da hidronefrose fetal<sup>17</sup>

- Obstrução da junção ureteropélvica.
- Obstrução ureterovesical.
- Hidronefrose fisiológica.
- Hidronefrose idiopática.
- Refluxo vesicouretral.
- Megaureter primário.
- Ureterocele ectópica.
- Ureter ectópico.
- Válvula de uretra posterior.
- Síndrome de *prune belly*.
- Rim multicístico.
- Atresia uretral.
- Tumor pélvico.
- Teratoma sacrococcígeo.

Ademais, a hidronefrose pode regredir espontaneamente no período neonatal ou mesmo no período pré-natal<sup>18</sup>.

### ESTENOSE DO URETER

As uropatias obstrutivas altas, como estenoses das junções ureteropélvica (JUP) e ureterovesical (JUV), representam aproximadamente 60% das uropatias diagnosticadas durante o pré-natal e, na maioria das vezes, requerem apenas acompanhamento clínico e laboratorial. Em cerca de 20% dos casos, há necessidade de cirurgia pós-natal para correção, alívio da obstrução e preservação da função renal. O prognóstico está relacionado ao grau de obstrução e à lateralidade do acometimento<sup>17</sup>.

No caso de estenose da junção pieloureteral (JUP), é predominante no sexo masculino e afeta mais comumente o lado esquerdo, sendo frequentemente associada como causa de hidronefrose nos primeiros meses de vida, descoberta pela palpação de um “tumor” abdominal e/ou ultrassonografia fetal<sup>19</sup>.

### MEGAURETER CONGÊNITO

Essa malformação faz parte das dilatações uretrais crônicas que não se acompanham de uma verdadeira obstrução orgânica. A doença é predominante no sexo masculino e envolve mais frequentemente o lado esquerdo, devendo ser diagnosticada durante a primeira infância<sup>20</sup>.

Classificados em dois grupos (com ou sem refluxo vesicoureteral), os megaureteres aparecem dilatados e atônicos, sendo a complicação mais comum a infecção, que pode estar acompanhada de dor, hematúria e até insuficiência renal<sup>18</sup>.

Em geral, encontra-se hidronefrose com acentuada atrofia do parênquima renal. Ocorrendo o refluxo vesicoureteral, além dessa atrofia hidronefrótica, áreas de displasia que apresentam túbulos e glomérulos primitivos podem ser visualizadas<sup>20</sup>.

É mais comum a doença ocorrer unilateral que bilateralmente e a apresentação primária do megaureter em adultos é rara, podendo ser apresentados os seguintes sintomas: infecções do trato urinário, danos no parênquima renal e recorrente formação de pedras (calcificações)<sup>21</sup>.

## REFLUXO VESICoureTERAL CONGÊNITO (RVU)

Em crianças normais, o conjunto anatômico das porções justavesical, intramuscular e intravesical do ureter impede o refluxo vesicoureteral (do conteúdo vesical para os ureteres)<sup>4</sup>.

Porém, o refluxo pode passar a existir em consequência de processos inflamatórios e infecção urinária, ou de um defeito congênito no conjunto anatômico citado, ou de processos obstrutivos intravesicais. Se for causado por infecção, o refluxo vesicoureteral é classificado em intermitente ou temporário<sup>4</sup>.

Resumidamente, pode ocorrer perda de elasticidade dos tecidos, um comprometimento insuficiente do segmento intravesical do ureter, ou ausência de um suporte muscular vesical adequado a um segmento submucoso do comprimento normal. A cistoureterografia miccional é uma alternativa para revelar o refluxo em diferentes graus<sup>4</sup>.

O grau do RVU deve ser estabelecido de acordo com a Classificação do Sistema Internacional de Estudo do Refluxo Vesicoureteral<sup>22</sup> (Quadro 40.2 e Fig. 40.1).

Seguindo Marcondes<sup>4</sup>, novamente, o tratamento do refluxo vesicoureteral pode ser clínico ou cirúrgico, dependendo de sua intensidade e da situação do paciente. Assim, o plano de tratamento deve levar em consideração alguns fatores como o alto risco do refluxo associado à infecção, por levar à doença renal obstrutiva; a menor gravidade do refluxo com urina estéril na ausência de

Quadro 40.2 – Classificação do RVU do Sistema Internacional de Estudo do Refluxo Vesicoureteral.

Grau RVU	Achado radiológico à ureterocistografia miccional
I	Refluxo apenas para o ureter
II	Refluxo para ureter e pelve, sem dilatação
III	Dilatação leve, sem alteração dos fôrnices
IV	Dilatação moderada, fôrnices arredondados, impressão papilar mantida
V	Dilatação grave, ureter tortuoso, papilas obliteradas

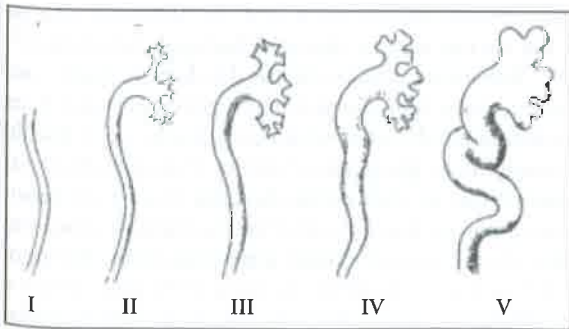


Figura 40.1 – Graus do RVU segundo a Classificação do Sistema Internacional de Estudo do Refluxo Vesicoureteral, adotada por Zerati et al<sup>20</sup>.

processo obstrutivo; a possibilidade de cura espontânea do refluxo com ureteres normais ou discretamente dilatados (30%); o conhecimento de que o tratamento cirúrgico é geralmente bem-sucedido, mas não totalmente isento de riscos.

## OUTRAS MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DO RIM

### SÍNDROME DE ALPORT

A síndrome de Alport é uma doença hereditária que leva à inflamação nos rins (nefrite) causada por uma mutação nos genes que codificam o colágeno tipo IV da membrana basal. A doença é rara e ocorre com mais frequência em homens (cerca de 80% dos casos da síndrome de Alport são ligados ao cromossomo X, devido a mutações no gene COL4A5)<sup>23</sup>.

O transtorno danifica os pequenos vasos sanguíneos nos glomérulos dos rins. Há uma degeneração da estrutura e função da membrana basal, devido a mudanças na estrutura do colágeno tipo IV<sup>23</sup>.

O primeiro evento patológico é a perda da rede de colágeno tipo IV, composta por cadeias alfa-3, alfa-4 e alfa-5. Apesar de essa rede não ser essencial para a ocorrência normal da glomerulogênese, sua ausência provoca aumento da expressão de outras proteínas da matriz extracelular, podendo levar à esclerose glomerular<sup>23</sup>.

Em um primeiro momento, não há sintomas. No entanto, a destruição progressiva dos glomérulos, ao longo do tempo, leva à eliminação de sangue na urina e pode diminuir a eficácia do sistema de filtração dos rins. Muitas vezes, a função renal é perdida progressivamente e há acúmulo de líquido e resíduos no organismo<sup>23</sup>.

Os sintomas incluem:

- Coloração anormal da urina.
- Hematúria.
- Diminuição ou perda da visão.
- Perda auditiva.
- Edema de membros inferiores.
- Edema da região periocular.

Em geral, as mulheres têm uma vida normal, sem nenhum sinal de doença, exceto pela hematúria. Raramente, as mulheres têm surdez e edema como complicação da doença<sup>23</sup>.

Nos homens, é provável que surdez, deficiência visual e doenças renais terminais se desenvolvam antes dos 50 anos de idade<sup>23</sup>.

Os objetivos do tratamento incluem o controle e o monitoramento dos sintomas da doença. O mais importante é controlar rigorosamente a pressão arterial. Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores de receptores da angiotensina podem controlar a pressão arterial e reduzir a taxa em que a doença se agrava<sup>24</sup>.

O transplante renal tem sido muito bem aceito pelos portadores da síndrome de Alport. Alguns estudos recentes indicam que o transplante de células derivadas da



medula óssea pode melhorar a doença em ratos. Todavia, novas técnicas devem ser testadas antes de serem aplicadas em crianças<sup>24</sup>.

## RIM SUPRANUMERÁRIO

Uma das condições mais raras descritas neste capítulo, com apenas 80 casos registrados desde sua descrição em 1656, rins supranumerários podem ser classificados de duas formas<sup>25</sup>:

1. **Rins supranumerários livres** – ocorrem quando são encontrados dois rins completamente separados de um lado e um rim normal do outro. O formato do rim supranumerário é distorcido e com tamanho menor que o normal. Geralmente se localiza abaixo do rim normal. Tal forma é resultante de um broto uretral supranumerário.
2. **Rins supranumerários fundidos** – ocorrem em casos de duplo ureter e pelve. O rim encontra-se aumentado e mostra evidências de um sulco transversal que divide o parênquima renal. O sulco pode ser raso e quase imperceptível, mas também pode ser profundo, deixando apenas uma ponte de parênquima unindo as duas formações. Uma divisão do broto uretral ou dois brotos uretrais unidos pelo mesmo mesênquima metanefrico podem levar a essa anomalia.

A irrigação sanguínea do rim supranumerário é anômala e depende da sua posição em relação ao rim ipsilateral. Tal fato se apresenta como um fator de risco em cirurgias<sup>26</sup>.

## RIM ECTÓPICO

Segundo a teoria, rins ectópicos podem localizar-se em qualquer região do tronco, porém geralmente aparecem caudalmente à fossa renal. Apenas um dos rins ou ambos podem ser ectópicos, com localização abaixo da borda da pelve, rodados, com hilos anteriorizados e com forma discoide<sup>4</sup>.

Os sintomas mais frequentes são dor abdominal, no flanco ou no ângulo costovertebral, e os de infecção intercorrente<sup>4</sup>.

Estudos afirmam que um rim pélvico é causado por completa falha na ascensão dos metanefros entre a sexta e a nona semana de gestação, com incidência estimada entre 1: 2.100 e 1:3.000<sup>27</sup>.

Enquanto os rins ascendem através da pelve, eles recebem novos ramos de vasos como ílaca e aorta, ficando próximos deles. Caso ocorra alguma anomalia arterial, esta pode causar hipertensão renovascular, levando talvez a uma insuficiência renal<sup>28</sup>.

## Rim em “ferradura”

É o tipo mais comum de ectopia renal, sendo um terço dos pacientes assintomáticos. Mas podem ocorrer dor abdominal, hematuria, disúria e polaciúria<sup>29</sup>.

Segundo Senarriaga *et al* a coexistência de rim em “ferradura” e doença aórtica que necessita de correção cirúrgica não é frequente, porém isso aumenta significativamente a complexidade técnica de reconstrução da aorta<sup>29</sup>.

Estudos afirmam que a ruptura do rim em “ferradura” é um dano raro. De qualquer forma, a tomografia computadorizada (TC) *scan* é o teste de escolha para classificar o grau da doença. Dependendo da estabilidade hemodinâmica do paciente e dos objetivos do TC *scan*, as opções são conservar de imediato sem tratamento cirúrgico<sup>30</sup>.

## TERAPIA GÊNICA

A terapia gênica vêm evoluindo muito nos últimos anos. Novas técnicas de entrega do gene utilizando-se de RNAi (*RNA interference*), descobertas por Craig C. Mello e Andrew Z. Fire, foram premiadas com o Prêmio Nobel de Medicina em 2006.

Contudo, apesar dessa ampla evolução, em busca bibliográfica, pouco se encontra sobre terapia gênica aplicada a doenças renais congênitas. Tal fato se deve, como dito anteriormente, ao pouco conhecimento dos mecanismos genéticos das doenças<sup>31</sup>.

Apesar de pouco desenvolvido, com a descoberta das bases genéticas de diversas doenças, a terapia gênica passa a ser uma excitante possibilidade<sup>31</sup>.

Doenças renais císticas apresentam vários genes ligados a sua síntese, tais como PDK1 e PDK2 (ligados à doença policística dominante – ADPKD) e o PKHD1 (doença policística autossômica recessiva – ARPKD). Diálise e transplantes renais são, com frequência, necessários aos pacientes em estágio finais de falência renal. Uma nova estratégia terapêutica, como a terapia gênica, pode oferecer vários benefícios, em especial nos estágios iniciais da doença<sup>32</sup>.

No caso da síndrome de Alport, a terapia gênica volta-se à entrega de genes normais de colágeno tipo IV ao glomérulo. Há relatos, em porcos, de infecção com adenovírus codificando a cadeia alfa-5 do colágeno tipo IV, gerando uma produção dessas fibras pela membrana basal<sup>32</sup>.

Avanços na genômica e nos sistemas de entrega de genes ainda mantêm a terapia gênica no rol das futuras possibilidades de tratamento. Sistemas de entrega não virais, baseados em RNAi, estão prometendo cura para doenças renais intratáveis. Ademais, fatores retrovirais, adenovírus e fatores associados a adenovírus também estão sendo utilizados na busca de novas curas. A entrega de genes intraútero pode salvar a vida de milhares de crianças e dar aos que nascem vivos uma boa qualidade de vida<sup>32</sup>.

Em suma, as bases clínicas das doenças renais congênitas estão bem descritas na literatura, mas suas bases genéticas ainda estão sendo pesquisadas ao redor do mundo. A terapia gênica é apenas mais uma das ferramentas que os profissionais da saúde terão a seu dispor nos próximos anos. O conhecimento humano ainda não apresentou sinais de atingir um suposto teto. Portanto, a busca por novos meios de tratamento pode tornar a terapia gênica obsoleta em questão de décadas. Trabalho e dedicação de pesquisadores vêm dando possibilidades além do imaginável e a atualização nos mais diversos temas passa a ser nossa obrigação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
2. Moore KL, Persaud TVN (eds). *Embriologia Clínica*, 8ª ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2008.
3. Woolf AS, Jenkins D. Development of the kidney. In Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds). *Hepinstall's Pathology of the Kidney*, 6ª ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2007, pp 72-95.
4. Marcondes E (ed). *Pediatria Básica*, 8ª ed. São Paulo: Sarvier, 1992, vol 2, pp 1473-1479.
5. Harewood L, Liu M, Keeling J et al. Bilateral renal agenesis/ hypoplasia/ dysplasia (brahd): postmortem analysis of 45 cases with breakpoint mapping of two de novo translocations. *PLoS One* 2010; 5: e12375.
6. Toporovski J, Higa EMS, Filho DM. Malformações renais. *Rev Ass Med Brasil*, 1981; 27: 71-75.
7. Al-Haggar M, Yahia S, Abdel-Hadi D et al. Sirenomelia (Symelia Apus) With Potter's Syndrome In Connection With Gestational Diabetes Mellitus: A Case Report And Literature Review. *Afr Health Sci* 2010; 10: 395-399.
8. Mastrocinque TH, Cruz NA. Displasias renais/rim multicístico. In Andrade MC, Carvalhes JTA (eds). *Nefrologia para Pediatras*. Atheneu: São Paulo, 2010, pp 129-133.
9. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2009; 60: 321-337.
10. Dias NE, Lanzarini V, Onuchic LF, Koch VH. Doença renal policística recessiva. In Andrade MC, Carvalhes JTA (eds). *Nefrologia para Pediatras*. Atheneu: São Paulo, 2010, pp 135-142.
11. Lentine KL, Xiao H, Machnicki G et al. Renal function and healthcare costs in patients with polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1471-1479.
12. Patel V, Chowdhury R, Igarashi P. Advances in the pathogenesis and treatment of polycystic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 99-106.
13. Fabris A, Lupo A, Bernich P et al. Long-term treatment with potassium citrate and renal stones in medullary sponge kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1663-1668.
14. Cui C, Chatterjee B, Francis D et al. disruption of mks1 localization to the mother centriole causes cilia defects and developmental malformations in meckel-gruber syndrome. *Dis Model Mech* 2011; 4: 43-56.
15. Carr MC, Mandell J. Interpretation Of Intrauterine Ultrasonographic Studies. *Curr Opinion Pediatr* 1992; 4: 244-248.
16. Toiviainen-Salo S, Garel L, Grignon A et al. Fetal hydronephrosis: is there a hope for consensus? *Pediatr Radiol* 2004; 34: 519-529.
17. Blane CE, Koff SA, Bowerman RA, Barr M.Jr. Nonobstructive fetal hydronephrosis: sonographic recognition and therapeutic implications. *Radiology* 1983; 147: 95-99.
18. Baker ME, Rosenberg ER, Bowie JD, Gall S. Transient in utero hydronephrosis. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 51-3.
19. Macedo MLS, Consonni M, Borges VTM et al. Resultado perinatal de fetos com malformação do trato urinário (Perinatal outcome of fetuses with congenital uropathies). *Rev Bras Ginecol Obstet* 2003; 25: 725-730.
20. Morais MB, Campos SO, Silvestrini WS. *Guia de Pediatria*. Manole, São Paulo: 2005; pp 1632-1639.
21. Rosenblatt GS, Takesita K, Fuchs G. Urolithiasis in adults with congenital megaureter. *Can Urol Assoc J* 2009; 3: E77-E80.
22. Zerati FM, Liguori RLS, Calado AA. Sociedade Brasileira de Urologia. Projeto Diretrizes: Refluxo Vesico Ureteral. Elaboração final: 27 de junho de 2006. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.
23. Kashtan CE. Alport syndrome. An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 338-360.
24. Gross O, Kashtan CE. Treatment of alport syndrome: beyond animal models. *Kidney Int* 2009; 76: 599-603.
25. Johnson FP, Young H H. *Young's Practise of Urology*, 1926 pp 11-12.
26. Ramasamy S, Paramasivam J, Janardhanam K. Supererumerary kidney presenting as pyonephrosis. *Indian J Urol* 2009; 25: 389-391.
27. Chung BI, Liao JC. Laparoscopic radical nephrectomy in a pelvic ectopic kidney: keys to success. *JSLS* 2010; 14: 126-129.
28. Gokalp G, Hakyemez B, Cuneyt E. Vascular anomaly in bilateral ectopic kidney: a case report. *Cases J* 2010; 3: 5.
29. Senarriaga RN, Manrique R, Lacasa V et al. New case of na infra-renal abdominal aortic aneurysm associated with horseshoe kidney. *Actas Urol Esp* 2009; 33: 1141-1144.
30. Heredero ZO, Palacios HA, Eguiluz LP et al. Horseshoe kidney rupture. *Arch Esp Urol* 2009; 6: 131-133.
31. Phillips B, Giannoukakis N, Trucco M. Renal diseases as targets of gene therapy. In Benigni A, Remuzzi G (eds). *Gene Therapy for Renal Diseases and Transplantation*. Karger, Basel: 2008, pp 1-12.
32. Chen S, Madsen KM, Tisher CC, Agarwal A. Gene therapy for kidney diseases. In Flotte TR, Berns KI (eds). *Adeno-Associated Viral Vectors for Gene Therapy*. Elsevier, Amsterdam 2005, pp 176-178.

## SÍNDROME CARDIORRENAL

Leda A. Daud Lotaif  
Monica Silveira Pedreira



## INTRODUÇÃO

A síndrome cardiorenal (SCR) é o maior desafio das doenças insuficiência cardíaca e insuficiência renal quando ambas estão associadas, especialmente no paciente hospitalizado. Até 2007, predominava o conceito de que a insuficiência renal era uma consequência da insuficiência cardíaca e que na presença de um coração normal esta insuficiência renal não se verificaria<sup>1</sup>. Porém, esta visão simplista de que os rins eram apenas filtros que sofriam as consequências da falência da bomba cardíaca não levava em consideração o crescente conhecimento das interações complexas entre estes dois órgãos<sup>2</sup>. Ambos regulam funções vitais como a pressão arterial, o tônus vascular, a diurese, a natriurese, a homeostase do volume circulante, a perfusão periférica e a oxigenação tecidual. Eles têm funções endócrinas e são capazes de sinalização celular e humoral<sup>1,3-5</sup>. Com o conhecimento atual, entendemos a regulação hemodinâmica pelo coração e pelos rins como um processo dinâmico e complexo no qual as lesões na função de um órgão podem levar a uma cascata de lesões afetando ambos através de um desequilíbrio entre óxido nítrico e as espécies reativas de oxigênio, inflamação sistêmica, ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), e da influência de várias substâncias como a endotelina, as prostaglandinas, a vasopressina e os peptídeos natriuréticos<sup>3-5</sup>. Hoje sabemos que, na presença da doença renal, o coração sofre aceleração do processo aterosclerótico, hipertrofia e remodelamento do ventrículo esquerdo, microangiopatia miocárdica e calcificação vascular. Por outro lado, na vigência de insuficiência cardíaca, a hipoperfusão e a ativação excessiva do SRAA contribuem para a progressão da insuficiência renal<sup>4</sup>. Além disso, os pacientes que apresentam a constelação de fatores de risco modificáveis para doença cardiovascular também têm maior risco de doença renal, já que

muitos deles como tabagismo, hipertensão, dislipidemia, idade e diabetes são também fatores de progressão da doença renal<sup>6</sup>. Finalmente, a disfunção do coração e dos rins pode causar efeitos semelhantes, por exemplo, anemia, que por sua vez pode contribuir para a piora da função de ambos<sup>7</sup> (Quadro 41.1). Todas essas situações implicam uma abordagem conjunta interdisciplinar entre cardiologistas, nefrologistas e intensivistas com a finalidade de proporcionar uma estratégia de tratamento integral ao paciente.

Quadro 41.1 – Fatores de risco para o desenvolvimento da SCR<sup>6,7</sup>.

<b>Clínicos</b>
Idade avançada
Comorbidades: <i>diabetes mellitus</i> , hipertensão e anemia
<b>Drogas</b>
Anti-inflamatórios não hormonais
Diuréticos (tiazídicos, diuréticos de alça)
IECA/BRA
Antagonistas do receptor da aldosterona
<b>Cardíacos</b>
História de IC ou fração de ejeção baixa
Miocardite prévia
Classe funcional NYHA
Troponinas cardíacas elevadas
<b>Renais</b>
DRC (queda do RFG, elevação da ureia, creatinina ou cistatina)

## DEFINIÇÃO

O termo “síndrome cardiorenal” refere-se ao círculo vicioso resultante da interação bidirecional entre o coração e os rins, no qual a falência aguda ou crônica de um



órgão induz a disfunção aguda ou crônica do outro. A gravidade da disfunção de cada órgão influencia o prognóstico do paciente de forma independente<sup>8</sup>.

A creatinina sérica não é um indicador sensível para o diagnóstico de SCR. O melhor é calcular o ritmo de filtração glomerular (RFG) utilizando as fórmulas de Cockcroft-Gault ou *Modification of Diet in Renal Disease equation* (MDRD)<sup>9</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO

A SCR foi dividida em cinco categorias que permitem identificar o mecanismo fisiopatológico predominante e o tempo de instalação da insuficiência renal ou cardíaca. Assim, temos, os pacientes que apresentam insuficiência renal primária (aguda ou crônica) que afeta adversamente a função cardíaca (tipos 3 e 4) e aqueles nos quais a insuficiência renal é secundária a um distúrbio cardíaco agudo (tipos 1 e 2). No tipo 5, o coração e os rins são afetados simultaneamente por uma condição clínica sistêmica<sup>1,8</sup> (Quadro 41.2).

Quadro 41.2 – Definição e classificação da SCR<sup>1</sup>.

SCR	Evento desencadeante	Distúrbio secundário
Tipo 1	IC aguda descompensada	LRA
Tipo 2	IC crônica	DRC
Tipo 3	LRA	IC aguda
Tipo 4	DRC	IC crônica
Tipo 5	Doença sistêmica ou causa tóxica	Codesenvolvimento de IC e insuficiência renal

### Tipo 1 – SCR Aguda

Piora abrupta da função cardíaca (por exemplo, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca aguda ou crônica descompensada, arritmia, isquemia) levando à lesão renal aguda (LRA).

### Tipo 2 – SCR Crônica

Alterações crônicas da função cardíaca (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva crônica) levando à doença renal crônica (DRC) progressiva e potencialmente irreversível.

### Tipo 3 – Síndrome Renocardiaca Aguda

Piora súbita e primária da função renal (por exemplo, LRA, isquemia renal aguda ou glomerulonefrite) causando insuficiência cardíaca aguda (por exemplo, insuficiência cardíaca, arritmia, isquemia).

### Tipo 4 – Síndrome Renocardiaca Crônica

DRC (por exemplo, doença glomerular ou intersticial crônica, doença renal policística do adulto) contribuindo para a piora da função cardíaca, hipertrofia ventricular, disfunção diastólica e/ou aumento do risco de eventos adversos cardiovasculares.

### Tipo 5 – SCR Secundária

Doença sistêmica (por exemplo, *diabetes mellitus*, sepse, vasculite, lúpus eritematoso sistêmico, amiloidose, sarcoidose, hipertensão pulmonar) induzindo disfunção simultânea renal e cardíaca.

Realizamos uma análise retrospectiva de 61 casos de SCR hospitalizados durante 2010 e acompanhados por nossa equipe de nefrologia. A distribuição destes pacientes baseada na classificação da SCR está demonstrada no quadro 41.2 e reflete a característica peculiar de um hospital especializado em cardiologia com 81% dos pacientes com SCR tipos 1 e 2 (Tabela 41.1). Embora 22 pacientes (36,1%) apresentaram sepse durante a internação, esta não foi a causa predominante da SCR e sim um fator complicador. Nesta amostragem não classificamos nenhum paciente com SCR tipo 3 ou 5. As características basais dos pacientes na primeira avaliação nefrológica estão descritas na Tabela 41.2. É interessante notar que 82% dos pacientes tinham história progressiva de hipertensão arterial, 52,5% de *diabetes mellitus* e 68,9% apresentavam DRC, o que está de acordo com os fatores de risco para o desenvolvimento de SCR de acordo com a literatura. Quando calculamos o RFG pela fórmula de Cockcroft-Gault, 23% (n = 14) dos pacientes apresentaram função renal estágio III, 45% (n = 27) função renal estágio IV e 25% (n = 15) função renal estágio V (Fig. 41.1).

Tabela 41.1 – Classificação da SCR de 61 casos retrospectivos hospitalizados em 2010.

Classificação da SCR	Total (n = 58)	
	n	%
Tipo I	28	48,3
Tipo II	19	32,7
Tipo III	0	0,0
Tipo IV	11	19,0
Tipo V	0	0,0

## DETECÇÃO PRECOCE: BIOMARCADORES

O termo “biomarcador” (marcador biológico) é definido como “uma característica medida objetivamente e avaliada como um indicador de processos biológicos normais ou patogênicos ou de uma resposta farmacológica ou de intervenções terapêuticas”<sup>10</sup>.

Os peptídeos natriuréticos tipo B (BNP e NT-pró-BNP) estão consolidados até o momento como o marcador ideal para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca (IC) aguda descompensada<sup>2,11</sup> e são fatores independentes de desfechos cardiovasculares e de mortalidade<sup>1,12</sup>. Eles estão elevados na SCR tipo 1 e têm valor prognóstico nos vários estágios de insuficiência renal<sup>11,13</sup> sendo, portanto, úteis também na SCR tipos 2 e 4. Pacientes com insuficiência renal têm níveis de BNP e NT-pró-BNP mais elevados do que os controles do

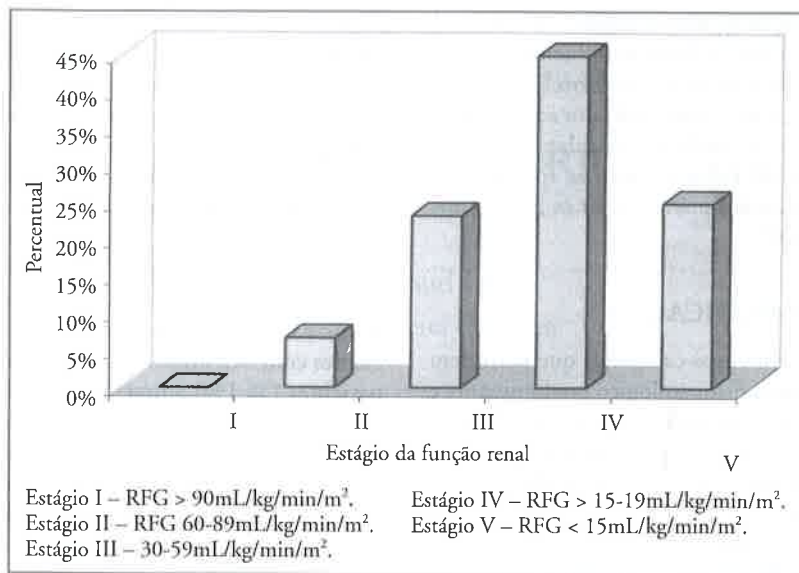


Figura 41.1 – Função renal dos pacientes com SCR pelo RFG estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault.

mesmo gênero e idade com função renal normal, mesmo na ausência de IC clinicamente manifesta, talvez devido ao menor *clearance* renal dos peptídeos natriuréticos<sup>14</sup>.

As troponinas cardíacas são biomarcadores de lesão isquêmica do miocárdio e correlacionam-se com o prognóstico. Seus níveis estão frequentemente elevados na DRC mesmo na ausência de síndrome coronariana aguda<sup>15</sup>.

O diagnóstico precoce da LRA na SCR tipos 1 e 3 ainda é um desafio<sup>16,17</sup>, já que marcadores clássicos, como a creatinina, aumentam muito tardiamente quando a lesão renal já está estabelecida. Alguns biomarcadores urinários e plasmáticos têm-se mostrado úteis na avaliação e prognóstico da LRA e DRC. Como exemplos podemos citar as moléculas NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), cistatina C, KIM-1 (*kidney injury molecule 1*), N-acetil-beta-(D) glucosaminidase e IL-18. Talvez, no futuro, painéis de biomarcadores cardiorrenais possam ser utilizados nos pacientes com risco de desenvolverem SCR, possibilitando, além do diagnóstico precoce, a classificação da SCR, a estratificação de risco e a monitorização da terapia<sup>18</sup>.

## SCR TIPO 1

### FISIOPATOLOGIA

A SCR tipo 1 é muito frequente e ocorre como consequência da piora da função renal, complicando um quadro de IC aguda e/ou síndrome coronariana aguda. A IC descompensada é uma das principais causas de hospitalização tanto nos Estados Unidos quanto no Brasil e entre 27 e 40% destes pacientes desenvolvem LRA e, portanto, SCR tipo 1<sup>1,19-21</sup>. Tanto a morbidade quanto a mortalidade e o tempo de hospitalização são maiores nestes pacientes. No maior registro nacional americano com mais de 100.000 pacientes internados

com insuficiência cardíaca (ADHERE), foi constatado que 30% deles apresentavam DRC preexistente, condição esta que predispõe ao agravamento da lesão renal e é reconhecidamente um fator de risco independente para morbidade e mortalidade<sup>22</sup>. Na realidade, não há fator preditivo de maior impacto para a mortalidade na insuficiência cardíaca do que a insuficiência renal. Nos pacientes com IC, o RFG é um fator de mau prognóstico mais potente do que a fração de ejeção, a classe funcional do *New York Heart Association* (NYHA)<sup>23</sup> ou qualquer outro marcador de lesão miocárdica<sup>24</sup>.

A pressão de perfusão renal é o resultado da diferença entre a pressão arterial média e a pressão venosa central. Portanto, no paciente com sobrecarga de volume e IC, a associação de pressão da artéria pulmonar ou pressão venosa central aumentadas com pressão sistêmica baixa compromete de forma grave a pressão de perfusão renal. A hipertensão pulmonar, a disfunção do ventrículo direito e a regurgitação tricúspide podem contribuir para pressões venosas renais bastante elevadas (congestão renal), provocando importante redução da pressão de perfusão renal e do RFG<sup>20,25</sup>. Embora o volume extracelular esteja expandido, o volume intravascular efetivo está diminuído, e isto é agravado ainda mais com o uso de diuréticos, como veremos adiante. Para contrabalançar estas alterações, há ativação dos barorreceptores arteriais e aumento da liberação de neuro-hormônios para corrigir e restaurar a perfusão dos órgãos. A ativação do SRAA, SNS, da endotelina e do hormônio antidiurético (HAD) promove retenção de volume. Estes sistemas vasoconstritores e antinatriuréticos são equilibrados pela ativação de mecanismos contrarreguladores, vasodilatadores e natriuréticos, como os peptídeos natriuréticos, as prostaglandinas, a bradicinina e o óxido nítrico<sup>26</sup>. Em condições fisiológicas, estas vias neuro-hormonais funciona-

Tabela 41.2 – Características basais dos pacientes no momento da primeira avaliação nefrológica.

Variáveis	Total (n = 61)
Sexo masculino (%)	73,8
Idade (anos), média (DP)	73,21 (9,3)
<b>Comorbidades</b>	
Hipertensão (%)	82,0
Diabetes (%)	52,5
Nefropatia progressiva (%)	68,9
DAOP (%)	26,2
DAC (%)	19,7
<b>Características da doença cardíaca</b>	
NYHA classe III/IV (%)	75,0
Fibrilação atrial (%)	39,3
IC diastólica (%)	18,0
IC sistólica (%)	82,0
Discreta (FEVE 45-55%)	19,2
Moderada (FEVE 30-44%)	50,0
Importante (FEVE < 30%)	30,8
<b>Classe funcional NYHA</b>	
I	2,5
II	22,5
III	42,5
IV	32,5
Marca-passo definitivo (%)	9,8
CDI (%)	8,2
Ressincronizador (%)	3,3
Cateterismo (%)	32,8
Angioplastia coronariana (%)	16,4
Revascularização miocárdica (%)	29,5
<b>Exames laboratoriais</b>	
Creatinina (mL/dL) média DP	3,71 (2,62)
Albumina (g/dL) média (DP)	2,9 (0,7)
Hemoglobina (g/dL) média (DP)	10,67 (2,0)

NYHA = *New York Heart Association*; DAOP = doença arterial obstrutiva periférica; DAC = doença arterial coronariana; IC = insuficiência cardíaca; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CDI = cardioversor desfibrilador implantável.

riam para preservar o volume e o tônus vascular, otimizando o débito cardíaco e a perfusão dos órgãos. Contudo, na IC estes mecanismos promovem a perpetuação de um círculo vicioso deletério que resulta em hipóxia renal crônica, inflamação e estresse oxidativo induzindo lesão funcional e estrutural ao nível cardíaco e renal, independentes da aterosclerose, hipertensão arterial e *diabetes mellitus*<sup>27,28</sup>. A SCR tipo 1 parece ser igualmente preva-

lente na IC por disfunção sistólica ou diastólica. Apesar disso, a LRA parece ser mais grave nos pacientes com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, quando comparada aos pacientes com fração de ejeção preservada, chegando a 70% nos pacientes com choque cardiogênico<sup>22</sup>.

Habitualmente, os pacientes com IC têm que ser submetidos a procedimentos com contraste radiológico ou a intervenções cirúrgicas, colocando-os em risco de desenvolver nefropatia pelo contraste ou estresse hemodinâmico renal adicional, respectivamente.

## DESAFIOS NO TRATAMENTO DA SCR TIPO 1

### Diuréticos: amigo ou inimigo necessário?

Os diuréticos são muito eficazes para aliviar os sintomas dos pacientes com IC congestiva, embora eles não modifiquem o curso da doença nem melhorem a sobrevivência dos pacientes. A administração dos diuréticos de alça é a base do tratamento (classe 1) da IC aguda descompensada, porém, frequentemente, os pacientes com IC e insuficiência renal apresentam resistência aos diuréticos de alça<sup>29</sup>.

Dados do ADHERE mostraram que 88% dos pacientes receberam diuréticos por via intravenosa durante internação por IC descompensada; no entanto, em altas doses, eles provocaram redução tanto do débito cardíaco quanto do RFG<sup>29</sup>. Os diuréticos são responsáveis por uma série de eventos adversos cardiovasculares, entre os quais a exacerbação da atividade neuro-hormonal, o aumento da resistência vascular sistêmica e a piora da função ventricular esquerda, aumentando, portanto, o risco de morte<sup>30,31</sup>.

Como eles induzem a contração do volume extracelular, quando administrados junto com certas drogas utilizadas no tratamento da IC, como os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs), os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou os peptídeos natriuréticos, pioram a função renal e aumentam o risco de nefrotoxicidade pelo contraste.

Tanto a IC como a insuficiência renal influenciam a curva dose-resposta dos diuréticos. A insuficiência renal desvia a curva para a direita e a IC desvia a curva tanto para baixo como para a direita. Isto não só exige aumento da dose para produzir uma resposta diurética, como também reduz a resposta máxima, criando um estado de resistência ao diurético<sup>32</sup>. É também importante lembrar que, como a curva é em forma de S, para um dado indivíduo existe uma dose máxima acima da qual não existe ganho com a utilização de doses maiores. Vários fatores contribuem para a resistência ao diurético, dentre eles: a hipertrofia compensatória dos túbulos distais, pois aumenta a reabsorção do sódio que foi excretado na alça ascendente espessa de Henle devido ao bloqueio crônico da bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ ; a hipoperfusão e edema da mucosa intestinal pois prejudicam a absorção por via oral dos diuréticos e, portanto, a administração por via intravenosa é mais eficaz; a redução do RFG, pois impede a secreção tubular dos diuréticos de alça exigindo maiores



doses para atingir concentração terapêutica no fluido tubular; a hipoalbuminemia grave presente na IC avançada, pois os diuréticos de alça são ligados à proteína e isto impede sua secreção ativa no túbulo proximal.

A refratariedade ao diurético é um problema comum na SCR e conseguir superá-la é parte fundamental do tratamento. A infusão por via intravenosa do diurético de alça pode ser em bolo ou em bomba de infusão contínua de furosemida. Em nosso serviço, a administração por infusão contínua é feita com dose inicial de 8 a 16mg/hora e elevação gradativa até a dose máxima de 32mg/hora. Isto possibilita titular a dose ótima e diminuir a incidência de ototoxicidade em relação à administração em bolos. Nos pacientes hipoalbuminêmicos acrescentamos albumina à infusão na tentativa de potencializar a ação da furosemida por via intravenosa, embora a eficácia desta estratégia não esteja bem comprovada. Caso a resposta não seja efetiva após 24 horas de doses crescentes, outras terapias (mecânicas) para a retirada de volume são sugeridas. Em um levantamento retrospectivo de 61 pacientes com SCR atendidos em 2010 observamos que, no momento da avaliação nefrológica, 44% (n = 27) dos pacientes receberam furosemida em bolo e 43% (n = 26) receberam infusão contínua. Recentemente, o *Diuretic Optimization Strategies Evaluation (DOSE) Trial* demonstrou melhora dos sintomas de dispneia e maior perda de peso em pacientes com descompensação cardíaca aguda com o uso de diurético em bolos em alta dose quando comparado com bolos em doses menores ou com infusão contínua. Porém o desfecho composto de morte, readmissão hospitalar ou atendimento em pronto-socorro em 60 dias não foi diferente entre os grupos<sup>33</sup>. Um grande estudo retrospectivo em pacientes com IC avançada correlacionou a diurese agressiva com a melhora da sobrevida mesmo com a piora da função renal, porém estes dados devem ser confirmados com um estudo prospectivo<sup>34</sup>.

A restrição da ingestão de sal em 2g/dia e de líquidos em 1 a 1,5 litro/dia é fundamental no tratamento. O bloqueio sequencial da reabsorção de sódio em diferentes sítios do néfron com diuréticos tiazídicos e antagonistas da aldosterona ajuda a equilibrar os efeitos dos diuréticos de alça. Os diuréticos tiazídicos são ineficazes com RFG inferior a 25 a 30mL/min<sup>35</sup>. Após o primeiro episódio de descompensação cardíaca aguda, uma grande proporção de indivíduos sofre recaída, já que muitos destes pacientes recebem alta hospitalar ainda com hipervolemia e função renal significativamente pior. O registro nacional americano ADHERE revelou que, dos pacientes internados com IC descompensada, 42% receberam alta hospitalar sem resolução da sua sintomatologia e até 70% não obtiveram perda adequada de peso, o que gerou taxas elevadas de readmissão hospitalar<sup>29</sup>.

A necessidade de um tratamento duradouro para a sobrecarga de volume motivou que fossem testados vários outros tratamentos para congestão, incluindo BNP sintético, nesiritida, inibidores dos receptores V1 e V2 da vasopressina (*vaptans*) e antagonistas da adenosina. Porém

os resultados não foram consistentes e os efeitos colaterais graves impossibilitaram seu uso. A ultrafiltração (UF), um método mecânico para a remoção extracorporeal do excesso de volume, tem oferecido resultados promissores nos casos de resistência aos diuréticos.

### Otimização da terapia da IC

Os mecanismos envolvidos na descompensação da IC são múltiplos e complexos e variam na dependência da causa da IC, por exemplo, choque cardiogênico, edema pulmonar hipertensivo, rompimento agudo de folheto da válvula mitral, não aderência à terapia. Como tanto a presença da insuficiência renal quanto sua piora durante o tratamento da IC são responsáveis por aumentar a mortalidade, devemos ter o máximo cuidado para que o efeito do tratamento da IC seja neutro ou que melhore a função renal<sup>36</sup>.

O tratamento da IC aguda descompensada visa diminuir a hipervolemia, adequar o uso de vasodilatadores, digital, nitratos, inotrópicos e controlar a pressão arterial. Solucionar situações que possam oferecer melhora adicional dos sintomas, como a toracocentese e paracentese, ou otimizar a função cardíaca (ressincronização cardíaca, revascularização, correção da doença valvar) deve ser considerada prontamente. Embora o *ESCAPE Trial (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Catheterization Effectiveness)*<sup>37</sup> não tenha demonstrado melhora da sobrevida com a terapia da IC grave guiada por medidas hemodinâmicas quando comparada ao tratamento convencional, nos pacientes com SCR tipo I grave, nosso centro e muitos outros utilizam o cateter de Swan-Ganz para assegurar que as medidas tomadas para melhorar a IC e insuficiência (perfusão) renal estejam otimizadas.

### Vasodilatadores

Os vasodilatadores diminuem a pré e pós-carga e, portanto, o trabalho ventricular, aumentando o volume de ejeção e o débito cardíaco<sup>38</sup>. Eles estão indicados nos pacientes com IC descompensada com sinais de congestão e hipoperfusão (perfil úmido e frio), mas com pressão arterial adequada. Os nitratos reduzem a congestão pulmonar e quando combinados com baixas doses de diuréticos são mais eficazes do que os diuréticos isoladamente. A dose deve ser titulada cuidadosamente para não provocar vasodilatação excessiva e queda da pressão arterial com ativação reflexa do SNS com taquicardia e do SRAA com retenção de fluidos. Além do mais, a tolerância aos nitratos desenvolve-se rapidamente, limitando seu uso.

O BNP endógeno é vasodilatador, natriurético, inibe o SRAA e o HAD<sup>39</sup>. A nesiritida é um peptídeo natriurético recombinante com atividade vasodilatadora para tratamento da IC, causa hipotensão dose-dependente e, portanto, risco de redução da perfusão renal<sup>40</sup>. Os resultados dos seus efeitos na função hemodinâmica e renal são conflitantes. Recentemente, o *ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure)* não demonstrou diferença significativa, comparando-o ao placebo, nem nos desfechos

primários de dispneia em 6 e 24 horas, nem nos desfechos compostos de reinternação por IC e morte nos 30 dias após o tratamento<sup>41</sup>. Neste estudo a nesiritida não teve impacto negativo sobre a função renal.

### Antagonistas da vasopressina, retenção de sódio e congestão

A principal função da vasopressina (AVP ou HAD) é a de regular o volume do líquido extracelular. Sua ação nos receptores V2 nos ductos coletores renais aumenta a permeabilidade à água e a reabsorção de água, concentrando a urina. Este seu efeito antidiurético é responsável pela retenção hídrica e pela hiponatremia na IC. A AVP é também um vasoconstritor potente pela ligação aos receptores V1 nos vasos sanguíneos. Em condições fisiológicas, a concentração da AVP não atinge nível de vasoatividade mas no choque hipovolêmico sua liberação está elevada e contribui para a resistência vascular sistêmica.

Os antagonistas da AVP têm sido objeto de atenção no tratamento da IC congestiva pelo seu efeito aquarético intenso e rápido<sup>42</sup>. Ao contrário dos diuréticos convencionais, a AVP causa pouca ou nenhuma perda eletrolítica, promovendo melhora da hiponatremia, que é uma complicação fisiopatológica comum e preditiva de mau prognóstico na IC avançada. O tolvaptano é administrado por via oral e bloqueia os receptores V2, enquanto o conivaptano pode ser administrado por via oral ou intravenosa e bloqueia os receptores V1 e V2. Estas drogas promovem alívio dos sintomas e perda de peso, pois induzem aquarese, porém não reduzem a readmissão hospitalar nem a sobrevida<sup>43,44</sup>. No choque séptico, a AVP eleva a pressão arterial, pois provoca aumento da resistência vascular periférica.

### Antagonistas da adenosina

a adenosina plasmática está elevada na IC e aumenta com a gravidade da doença<sup>45</sup>. Ela se liga aos receptores A1 na arteríola aferente e no túbulo proximal causando redução do fluxo sanguíneo renal por vasoconstrição da arteríola aferente e vasodilatação da arteríola eferente. Conseqüentemente, causa redução do RFG e aumento da reabsorção de sódio no túbulo contornado proximal<sup>45</sup>. A rolofilina, um antagonista do receptor da adenosina, parece ter efeito neutro sobre a função renal, readmissões hospitalares e mortalidade em 60 dias em pacientes com IC aguda descompensada e sobrecarga volêmica<sup>46</sup>.

### Inotrópicos

Os inotrópicos intravenosos reduzem a pressão capilar pulmonar, aumentam a contratilidade cardíaca e, portanto, otimizam a pressão de perfusão renal. Estão indicados nos pacientes com IC com baixo débito. Embora estes fármacos melhorem a hemodinâmica e os sintomas da IC, eles estão associados a aumento de eventos adversos próprios desta classe de drogas, como as arritmias e a isquemia miocárdica, e maior mortalidade<sup>38</sup>.

No registro ADHERE, 23% dos pacientes hospitalizados por IC aguda descompensada receberam drogas

vasoativas por via intravenosa, como nitroglicerina, nesiritida, milrinona e dobutamina, isoladamente ou em associação. Mais de 60% destes pacientes apresentavam congestão. Os pacientes que receberam dobutamina ou milrinona tiveram mortalidade maior. Porém uma proporção considerável dos pacientes medicados com inotrópicos tinham fração de ejeção preservada ou pressão arterial elevada sugerindo que os inotrópicos foram administrados para pacientes que não tinham uma indicação precisa para este tratamento<sup>47</sup>.

A levosimendana é um sensibilizador do cálcio que aumenta a contratilidade sem elevar a demanda de oxigênio pelo miocárdio. Nem todos os estudos demonstram sua superioridade em relação à dobutamina ou sobre seu efeito no RFG e alguns sugerem que ele possa aumentar a mortalidade<sup>48</sup>.

Em nossa série dos já citados 61 casos de SCR, 40 pacientes usaram de drogas vasoativas para o tratamento da IC descompensada, sendo que a dobutamina foi a mais utilizada, em 54,1% (Tabela 41.3).

Tabela 41.3 – Uso de drogas vasoativas no tratamento da IC descompensada em nossa amostra.

Drogas vasoativas	Total (n = 40)
Dopamina (%)	14,8
Dobutamina (%)	54,1
Noradrenalina (%)	31,2
Levosimedano (%)	4,9
Milrinona (%)	1,6

As diretrizes recomendam a terapia inotrópica contínua exclusivamente como tratamento paliativo quando não há outra opção (isto é, assistência circulatória mecânica e transplante cardíaco) e o paciente continua sintomático apesar do tratamento clínico otimizado<sup>36</sup>.

### Tratamento mecânico da congestão: ultrafiltração

A UF extracorporeal foi proposta por Silverstein em 1974 como uma modificação do circuito da hemodíalise<sup>49</sup>. Desde 1979, foram publicados vários trabalhos com esta técnica para o tratamento da IC refratária<sup>50</sup>. Esta opção terapêutica é aprovada pelo *American College of Cardiology/American Heart Association* para aliviar a sobrecarga volêmica na IC grave refratária com resistência aos diuréticos<sup>23</sup>.

A UF filtra a água plasmática através de uma membrana semipermeável por gradiente de pressão transmembrana, resultando um ultrafiltrado iso-osmótico ao plasma<sup>51</sup>. Nos pacientes críticos com hipotensão, a UF lenta contínua, arteriovenosa ou, preferencialmente, venovenosa, retira o fluido extravascular e trata o edema pulmonar mantendo a estabilidade hemodinâmica<sup>52</sup>.

Comparada ao tratamento médico convencional, a UF proporciona melhora rápida dos sintomas, menos readmissões hospitalares por progressão da IC, restaura



a resposta aos diuréticos<sup>53</sup>, diminui as citocinas inflamatórias circulantes<sup>54,55</sup>, além de melhorar o débito cardíaco e a contratilidade miocárdica<sup>56</sup> (Quadro 41.3)<sup>56a</sup>. No paciente com SCR tipo 1, a UF pode ser indicada em uma fase precoce quando se deseja reduzir a pressão venosa com rapidez.

O maior estudo de UF na IC descompensada (UNLOAD *Trial*) randomizou 200 pacientes para receberem ou diuréticos por via intravenosa ou UF extracorporeal e demonstrou perda maior de peso e de líquido, assim como redução nas readmissões hospitalares no grupo UF<sup>57</sup>. Os níveis de creatinina e a mortalidade, porém, não foram diferentes nos dois grupos<sup>57</sup>. Este estudo foi realizado com um equipamento portátil e o acesso venoso neste sistema é periférico, com fluxo de UF bem lento, o que permite sua utilização em domicílio com treinamento prévio<sup>50</sup>. Como a pressão arterial sistólica dos pacientes na inclusão deste estudo foi de 130mmHg, provavelmente indicando que eles não tinham IC tão grave, a eficácia da UF em pacientes instáveis hemodinamicamente ainda precisa ser confirmada. Mesmo que a UF extracorporeal não tenha impacto na mortalidade, ela é uma opção adicional no tratamento dos pacientes com IC aguda descompensada.

## SCR TIPO 2

Estamos assistindo uma epidemia crescente de IC tanto sistólica quanto diastólica relacionada à maior longevidade da população e à inovação do tratamento da doença coronariana, doença renal, hipertensão arterial e *diabetes mellitus* que está possibilitando uma maior sobrevida das formas mais graves destas doenças. Aproximadamente 25% dos pacientes com IC crônica têm insuficiência renal e aqui o mecanismo responsável pela piora da função renal é diferente da IC aguda<sup>58</sup>. Na IC crônica, há uma situação de hipoperfusão renal prolongada muitas vezes proveniente de doença micro e macrovascular. As causas hemodinâmicas nem sempre são predominantes, conforme demonstrado pelo ESCAPE *trial*, que não encontrou relação

entre o aumento da creatinina e a redução do débito cardíaco ou do fluxo sanguíneo renal<sup>59</sup>. Neste estudo, esta relação só foi demonstrada com a pressão do átrio direito, sugerindo que a congestão renal tem participação na fisiopatologia. Ou seja, a elevação da pressão venosa central provocaria congestão renal e redução do RFG<sup>59</sup>. Além do mais, apesar de a maioria dos doentes renais apresentar IC de classes mais graves pela NYHA<sup>23</sup>, assim como na SCR tipo 1 não existe relação entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o RFG, indicando que a SCR é igualmente prevalente nos pacientes com fração de ejeção preservada ou baixa<sup>22</sup>.

Ocorrem também distúrbios neuro-hormonais com produção excessiva de vasoconstritores (epinefrina, angiotensina, endotelina) e alteração da sensibilidade e/ou liberação de fatores vasodilatadores (peptídeos natriuréticos, óxido nítrico). O próprio tratamento medicamentoso da IC pode piorar a função renal. Os diuréticos podem induzir hipovolemia<sup>60</sup> e estimulação do SRAA e SNS, aumento dos níveis de vasopressina com vasoconstrição, aumento da pré e pós-carga<sup>61</sup>. Assim como na SCR tipo 1, apesar de produzirem diurese eficaz, eles podem contribuir para o agravamento hemodinâmico e progressão da doença renal<sup>61</sup>. O uso de bloqueadores do SRA (IECA? BRA) é fundamental no tratamento da IC crônica, porém pode causar aumento da creatinina sérica e hipotensão<sup>62</sup>. A dose inicial deve ser baixa e titulada progressivamente, até a dose recomendada.

Como os pacientes com insuficiência renal foram excluídos dos grandes ensaios para o tratamento da IC, o tratamento da SCR tipo 2 é empírico<sup>20,63</sup>. Os portadores de SCR tipo 2 tendem a receber terapia diurética e vasodilatadora em doses mais elevadas do que os pacientes com função renal estável<sup>64</sup>, o que pode induzir à progressão da doença renal. Talvez os pacientes que recebem um tratamento mais agressivo sejam justamente aqueles com comprometimento hemodinâmico mais grave e, portanto, mais predispostos à piora da função renal. Se isto for verdade, o tratamento *per se* não seria o responsável por esta piora.

Quadro 41.3 -- Limitações dos diuréticos de alça e vantagens da ultrafiltração<sup>56a</sup>.

Limitações dos diuréticos	Vantagens da UF
Eliminação de urina hipotônica	Remoção de fluido iso-osmótico ao plasma
Resistência aos diuréticos	Restauração da resposta aos diuréticos
Distúrbios eletrolíticos	Efeito neutro sobre os eletrólitos plasmáticos
Redução do RFG	Menor risco de reduzir o RFG
Ativação neuro-hormonal	Não ativa o sistema neuro-hormonal
Ausência de estudos demonstrando eficácia ou segurança	Estudos randomizados controlados demonstrando segurança, eficácia e melhora dos desfechos
Fotosensibilidade, <i>rash</i> cutâneo, perda auditiva, perda óssea	Remoção de citocinas inflamatórias Controle preciso da taxa de remoção de fluido



A UF com circuitos extracorporais e a diálise peritoneal diminuem a sobrecarga volêmica, melhoram o débito cardíaco, a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e a capacidade respiratória. Nos nossos pacientes com IC refratária, especialmente aqueles com resistência aos diuréticos, com história de múltiplas internações por IC descompensada, nos quais a assistência circulatória ou o transplante cardíaco estão contraindicados, a diálise peritoneal, especialmente com cicladora noturna (DPA), é especialmente útil<sup>65,66</sup>. Os pacientes apresentam melhora da classe funcional da NYHA<sup>23</sup>, regressão da hipervolemia, obtenção do peso seco e redução da taxa de hospitalização por IC descompensada. No período de um ano de seguimento de 12 pacientes que incluímos em programa de diálise peritoneal por SCR tipo 2, apenas um, inscrito para transplante cardíaco, foi internado com IC descompensada para receber levosimendano. Tivemos apenas três outras internações neste mesmo período por causas não cardíacas: hipoglicemia, hemorragia digestiva alta e traumatismo craneoencefálico após queda traumática. Não tivemos nenhum caso de peritonite.

Em relação à hemodiálise, a diálise peritoneal tem as vantagens de preservar a diurese residual, permitir uma UF contínua, maior estabilidade hemodinâmica, melhor *clearance* de moléculas médias, manter a normonatremia e menor inflamação sistêmica<sup>66</sup>.

Para os pacientes que apresentam melhora da função renal em diálise peritoneal, adequamos a prescrição com redução do número de horas de terapia e dos dias da semana, conforme a necessidade individual. Temos pacientes que fazem diálise peritoneal desde quatro até sete noites na semana. Há dois anos temos utilizado solução de icodextrina uma vez por semana em pacientes selecionados com UF, que gira em torno de 500 a 1.000mL. A icodextrina é um polímero da glicose de alto peso molecular que gera uma pressão oncótica prolongada, permitindo maior UF com tempo de permanência longo. Comparada à solução de glicose, ela gera menos produtos de degradação da glicose, causa menos inflamação intraperitoneal, menor absorção sistêmica da glicose, redução das alterações do metabolismo dos carboidratos e lipídios e maior UF com longa permanência<sup>67</sup>. Com esta solução é possível realizar apenas uma troca noturna que utilizamos uma vez por semana, visto que não há cobertura ainda pelos convênios ou SUS. Nos demais dias da semana, usamos DPA convencional com solução de glicose. A diálise peritoneal é uma opção terapêutica economicamente viável, cômoda para o paciente, que pode ser realizada em seu domicílio e que oferece melhora da qualidade de vida ao paciente<sup>68</sup>.

A anemia é um achado comum na SCR tipo 2 e está associada a maior risco de morte. A deficiência de eritropoetina, relativa ou absoluta, e/ou a resposta inadequada da medula óssea à eritropoetina endógena e/ou exógena (resistência à eritropoetina) contribuem para a anemia<sup>69</sup>. Não foi demonstrado um efeito benéfico da eritropoetina quando o alvo foi a normalização da hemoglobina em pacientes com doença renal crônica. Isto pode estar

relacionado aos níveis de hemoglobina atingidos ou aos efeitos não hematopoiéticos indesejáveis de altas doses de eritropoetina. A ativação dos receptores da eritropoetina no coração pode protegê-lo de apoptose, fibrose e inflamação<sup>70</sup>. Os agentes estimuladores da eritropoiese melhoram a função cardíaca, reduzem o tamanho do ventrículo esquerdo e o BNP em pacientes com IC crônica, DRC e anemia<sup>71</sup>. A conclusão final é a de que o tratamento da anemia com a eritropoetina deve ser personalizado para cada paciente.

### SCR TIPO 3

Esta síndrome caracteriza-se por LRA que induz a disfunção cardíaca aguda (por exemplo, IC, arritmia, isquemia) em pacientes suscetíveis, com provável doença cardíaca subclínica. A SCR tipo 3 é menos comum que a tipo 1, talvez porque ela não seja tão estudada. A LRA é um problema crescente nos hospitais, principalmente na UTI, sendo identificada em até 9% dos pacientes quando utilizamos o critério RIFLE<sup>72</sup>. A falência cardíaca foi identificada como sendo a causa de morte em 71% dos portadores de LRA em análise prospectiva multicêntrica<sup>73</sup>.

As complicações cardiovasculares da LRA podem ser causadas pela expansão do volume extracelular, por causas tóxicas e pela própria terapia medicamentosa. A sobrecarga de volume na LRA pode ter múltiplas causas, mas em geral é iatrogênica. Muitas vezes ela é provocada de forma intencional na tentativa de preservar a função renal no paciente oligúrico, porém acaba contribuindo para o edema pulmonar. A hipercalemia pode causar arritmias e até parada cardíaca. A uremia pode provocar acúmulo de fatores depressores do miocárdio<sup>74</sup> e pericardite<sup>75</sup>. A acidose metabólica pode induzir vasoconstrição pulmonar<sup>76</sup>, que, por sua vez, pode contribuir para IC direita, parece ter efeito inotrópico negativo<sup>77</sup> e talvez provocar arritmias<sup>78</sup>. A isquemia renal *per se* pode induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral, TNF e interleucinas IL-1 e IL-6) e apoptose miocárdica<sup>79-81</sup>.

A estenose bilateral das artérias renais ou estenose em rim único pode levar à SCR tipo 3. Nesta condição, os pacientes estão sujeitos à IC aguda por disfunção diastólica pelo aumento crônico da PA causado pela ativação excessiva do SRAA, insuficiência renal com retenção de sódio e água e isquemia miocárdica aguda devido à maior demanda de oxigênio secundária à intensa vasoconstrição periférica<sup>82</sup>. Nestes pacientes, o tratamento da PA requer o bloqueio do SRA, porém alguns podem apresentar piora significativa da função renal, impedindo seu uso<sup>82</sup>.

A presença de LRA pode determinar a interrupção de certas drogas como os IECAs, BRAs e diuréticos, habitualmente prescritas na IC crônica. Isto poderá induzir à descompensação da IC. Devemos lembrar que os IECAs/BRAs não causam lesão renal, mas apenas alteram a hemodinâmica intrarrenal reduzindo a fração de filtração e assim impedem a hiperfiltração patológica. Estas

drogas só devem ser interrompidas caso a função renal não se estabilize ou caso haja hipotensão ou hipercalemia<sup>2</sup>.

O diagnóstico precoce da SCR tipo 3 pode ser realizado com o uso de biomarcadores sensíveis e específicos de lesão cardíaca, como as troponinas cardíacas<sup>15</sup> e o BNP. O BNP, um marcador do estresse do miócito, permite o diagnóstico tanto de IC aguda quanto da IC crônica agudizada<sup>11</sup> e é um preditor independente de eventos cardiovasculares e de mortalidade geral na população geral<sup>12</sup>. Apesar do nível elevado de BNP na IC, seus efeitos fisiológicos (vasodilatação, diurético e natriurético) não são capazes de impedir a progressão da SCR devido à provável resistência ao BNP e/ou devido ao predomínio relativo do precursor biologicamente inativo do BNP<sup>14</sup>.

Caso haja necessidade de diálise, as terapias contínuas renais substitutivas são as mais indicadas, pois permitem maior estabilidade hemodinâmica<sup>83</sup>.

#### SCR TIPO 4

A SCR tipo 4 ou renocárdica crônica é muito comum, pois ela é a consequência da progressão da DRC, geralmente secundária ao *diabetes mellitus* e à hipertensão, com aterosclerose calcificada acelerada, hipertrofia ventricular esquerda progressiva e desenvolvimento de disfunção diastólica e sistólica. Nos pacientes no estágio V da DRC em terapia dialítica, a SCR tipo 4 pode apresentar-se na forma de crises de isquemia ou lesão miocárdica com dor precordial, alteração do eletrocardiograma e elevação dos biomarcadores cardíacos (troponinas e BNP). Nestes pacientes, a elevação crônica destes biomarcadores está associada ao desenvolvimento de IC e morte cardiovascular.

A DRC é um problema de saúde pública: sua incidência e prevalência têm aumentado progressivamente, alcançando proporção epidêmica no Brasil e em todo o mundo. Os pacientes com DRC têm risco cardiovascular muito alto<sup>84</sup>. Na DRC estágio 5 (RFG < 15mL/min), mais de 50% das mortes é por doença cardiovascular e a taxa de mortalidade dois anos após infarto agudo do miocárdio é de 50%. Como comparação, na população geral a taxa de mortalidade 10 anos após infarto é de 25%. Mesmo as formas menos graves de DRC estão associadas a risco cardiovascular significativo<sup>85</sup>.

Em parte, isto deve estar relacionado à insegurança em tratar a IC destes pacientes com intervenções potencialmente nefrotóxicas, resultando em menor proporção de pacientes com DRC que receberá o tratamento ideal preconizado para a redução do risco cardiovascular quando comparada aos não portadores de DRC<sup>86</sup>. Assim, menos de 50% dos pacientes com DRC recebem terapia combinada com aspirina, betabloqueadores, IECA ou estatinas após infarto agudo do miocárdio<sup>87</sup>. O tratamento agressivo destes pacientes pode induzir efeitos colaterais graves, porém o nihilismo terapêutico também pode precipitar o aparecimento de complicações cardiovasculares igualmente fatais. Em termos gerais, o uso de IECA/BRA pode ser mantido na DRC desde que o aumento de creatinina não seja superior a 30% e estabilize em dois

meses e o potássio permaneça < 5,6mEq/L<sup>88</sup>. Estas medicações também podem ser utilizadas em pacientes dialíticos e anúricos selecionados que não apresentam hipercalemia interdialítica<sup>89</sup>.

Algumas estratégias podem minimizar o risco de hipercalemia nos pacientes com SCR tipo 4 com RFG < 30mL/min: a utilização de doses mais baixas de antagonista do receptor da aldosterona (espironolactona 25mg/dia) e de IECA e BRA; orientação para não utilizarem nem anti-inflamatórios não hormonais nem suplementos com potássio ou sal de cozinha com cloreto de potássio; orientação de dieta hipocalêmica (por escrito no receituário médico caso não haja nutricionista no serviço); correção da acedose metabólica, quando presente, com bicarbonato de sódio por via oral e monitorização regular do potássio sérico e da função renal.

#### SCR TIPO 5

A SCR tipo 5 caracteriza-se pela presença simultânea de insuficiências cardíaca e renal provocadas por uma doença sistêmica aguda ou crônica, por exemplo, sepse, endocardite infecciosa, *diabetes mellitus*, amiloidose, lúpus eritematoso sistêmico e sarcoidose ou por causas tóxicas<sup>2</sup>. Quanto mais órgãos entrarem em falência, maior será a mortalidade<sup>63</sup>.

As doenças infecciosas como a endocardite infecciosa, doenças virais e bacterianas podem causar miocardite, pericardite e doença renal concomitante como uma glomerulonefrite ou uma nefrite intersticial aguda. Doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico, vasculites, amiloidose podem apresentar-se como IC congestiva com anasarca resistente aos diuréticos ou como síndrome nefrótica.

Um grande número de toxinas e medicações podem causar lesão tanto cardíaca quanto renal. A cocaína, a heroína, outras drogas ilícitas e as anfetaminas podem provocar LRA por diferentes mecanismos, como glomerulonefrite e necrose tubular aguda, rabdomiólise ou até complicações infecciosas pelo uso de drogas pela via intravenosa. Muitas destas drogas têm efeito inotrópico negativo, levando à IC congestiva ou arritmias. Além disso aumentam o consumo de oxigênio do miocárdio e reduzem a perfusão coronariana, pois provocam taquicardia, podendo causar infarto agudo do miocárdio<sup>90</sup>.

Das doenças agudas, a sepse grave e o choque séptico representam a condição clínica mais comum e grave que pode afetar ambos os órgãos. Ela pode provocar insuficiência renal e depressão do miocárdio grave. A fisiopatologia é multifatorial e inclui hipoperfusão secundária ao choque, vasodilatação sistêmica e intrarrenal, lesão tecidual por mediadores inflamatórios, disfunção endotelial e alteração da permeabilidade capilar<sup>91,92</sup>. A depressão miocárdica com queda do débito cardíaco pioram ainda mais a função renal, conforme descrito na SCR tipo 1, e os rins lesados prejudicam ainda mais a função cardíaca, induzindo mais lesão miocárdica, conforme discutido na SCR tipo 3. Dessa forma, instala-se um círculo vicioso lesivo para ambos os órgãos. Para reverter a hipotensão sistêmica e restaurar a diurese, é



necessário identificar, erradicar e tratar prontamente a causa da infecção. Paralelamente, é preciso oferecer suporte clínico funcional aos órgãos em falência com ressuscitação volêmica apropriada e uso de inotrópicos e vasopressores<sup>93,94</sup>. Aqui, todos os princípios discutidos na SCR tipos 1 e 3 se aplicam. A terapia de reposição renal precoce e em alta dose nos pacientes com sepsis parece melhorar o desempenho cardíaco, ao mesmo tempo que promove a depuração dos solutos<sup>95,96</sup>.

## CONCLUSÃO

O reconhecimento da interação entre os rins e o coração, em situação aguda ou crônica, tem implicações práticas. A complexidade dos cuidados e o grau de conhecimento exigidos demandam uma abordagem multidisciplinar combinando os conhecimentos do cardiologista, do nefrologista e do intensivista. A identificação de novos biomarcadores que possibilitem a detecção precoce de lesões estruturais e funcionais permitirá interromper este círculo vicioso e a deterioração funcional.

### ABREVIACÕES

HAD	hormônio antidiurético
AVP	vasopressina
BNP	peptídeo natriurético tipo B
BRA	bloqueador do receptor da angiotensina
DPA	diálise peritoneal automatizada
DRC	doença renal crônica
IC	insuficiência cardíaca
IECA	inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IL	interleucina
LRA	lesão renal aguda
NYHA	New York Heart Association
RFG	ritmo de filtração glomerular
SCR	síndrome cardiorenal
SNS	sistema nervoso simpático
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
UF	ultrafiltração

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ronco C, McCullough P, Anker SD *et al.* Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-711.
- Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Int Care Med* 2008; 34: 957-962.
- Stevenson LW, Nohria A, Mielniczuk L. Torrent or torment from the tubules? Challenge of the cardiorenal connections. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2004-2007.
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA *et al.* The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005; 26: 11-17.

- Tsagalos G, Zerefos S, Zerefos N. Cardiorenal syndrome at different stages of chronic kidney disease. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 564-576.
- Svensden KH, Collins AJ, Prineas RJ, Neaton JD. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1444-1452.
- Silverberg DS, Wexler D, Iaina A *et al.* Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure-the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 295-310.
- House AA, Anand I, Bellomo R *et al.* Definition and classification of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1416-1420.
- Francis G. Acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome. *Clev Clin J Med* 2006; 73(Suppl 2): S8-S13.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.
- Maisel A, Hollander JE, Guss D *et al.* Primary Results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT): a multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1328-1333.
- Meyer B, Huelsmann M, Wexberg P *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of outcome in an unselected cohort of critically ill patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 2268-2273.
- Austin WJ, Bhalla V, Hernandez-Arce I *et al.* Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 506-512.
- McCullough PA, Sandberg KR. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(Suppl. 4): S13-S19.
- Abbas NA, John RI, Webb MC, Kempson ME *et al.* Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Chem* 2005; 51: 2059-2066.
- Castro FD, Chaves PC, Leite-Moreira AF. Síndrome cardiorenal e suas implicações fisiopatológicas. *Rev Port Cardiol* 2010; 29: 1535-1554.
- Han WK, Bonventre JV. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 476-482.
- Iwanaga Y, Miyazaki S. Heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers-an integrated viewpoint. *Circ J* 2010; 74: 1274-1282.
- 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.
- Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36(1 Suppl): 575-588.
- Loyola Filho AI, Matos DL, Giatti L *et al.* Causas de internações hospitalares entre idosos brasileiros no âmbito do Sistema Único de Saúde. *Epidemiol Serv Saude* 2004; 13: 229-238.
- Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR *et al.* High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007; 13: 422-430.
- Hunt AS, Baker DW, Chin MH *et al.* ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
- Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ *et al.* Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102(2):203-210.
- Mullens W, Abraham Z, Francis GS *et al.* Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 589-596.



26. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK *et al*. ABC of heart failure: pathophysiology. *BMJ* 2000; 320:167-170.
27. Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications; for renal and cardiovascular disease states. *Am J Med Sci* 2003; 326: 15-24.
28. Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 8B-13B.
29. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA *et al*. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2007; 153: 1021-1028.
30. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 285-290.
31. Costanzo MR, Heywood JT, DeMarco T *et al*. Impact of renal insufficiency and chronic diuretic therapy on outcome and resource utilization in patients with acute decompensated heart failure (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(Suppl 1): A180.
32. De Bruyne LK. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure. *Postgrad Med J* 2003; 79: 268-271.
33. Felker GM, Lee KL, Bull DA *et al*. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364: 797-805.
34. Testani JM, Chen J, McCauley BD *et al*. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010; 122: 265-272.
35. Swan SK. Diuretic strategies in patients with renal failure. *Drugs* 1994; 48: 380-385.
36. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G *et al*. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
37. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A *et al*. Cardiorenal interactions – insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 51: 1268-1274.
38. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C *et al*. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J* 2007; 153: 98-104.
39. Suzuki T, Yamazaki T, Yazaki Y. The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 489-494.
40. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 111: 1487-1491.
41. Cleland JG, Coletta AP, Yassin A *et al*. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Meeting 2009: AAA, RELY, PROTECT, ACTIVE-I, European CRT survey, German pre-SCD II registry, and MADIT-CRT. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1214-1219.
42. Verbalis JG. Vasopressin V2 receptor antagonists. *J Mol Endocrinol* 2002; 29: 1-9.
43. Gheorghiadu M, Konstam MA, Burnett JC Jr *et al*. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007; 297: 1332-1343.
44. Gheorghiadu M, Orlandi C, Burnett JC *et al*. Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST). *J Card Fail* 2005; 11: 260-269.
45. Gottlieb SS. Renal effects of adenosine A1-receptor antagonists in congestive heart failure. *Drugs* 2001; 61: 1387-1393.
46. Massie BM, O'Connor CM, Metra M *et al*. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 1419-1428.
47. Abraham WT, Adams KE, Fonarow GC *et al*. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 57-64.
48. Follath F. Newer treatments for decompensated heart failure: focus on evosimendan. *Drug Des Devel Ther* 2009; 3: 73-78.
49. Silverstein ME, Ford CA, Lysaght MJ, *et al*. Treatment of severe fluid overload by ultrafiltration. *N Engl J Med* 1974; 291: 747-751.
50. Kazory A, Ejaz A, Ross E. Ultrafiltration for heart failure: how fast should we move? *Am Heart J* 2009; 157: 205-207.
51. Ronco C, Ricci Z, Brendolan A *et al*. Ultrafiltration in patients with hypervolemia and congestive heart failure. *Blood Purif* 2004; 22: 150-163.
52. Canaud B, Leblanc M, Leray-Moragues H *et al*. Slow continuous and daily ultrafiltration for refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl 4): 51-55.
53. Morgan SH, Mansell MA, Thompson FD. Fluid removal by haemofiltration in diuretic resistant cardiac failure. *Br Heart J* 1985; 54: 218-219.
54. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH *et al*. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1587-1592.
55. Costanzo MR, Saltzberg M, O'Sullivan J *et al*. Early ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2047-2051.
56. Giglioli C, Landi D, Gensini GF *et al*. Cardiac efficiency improvement after slow continuous ultrafiltration is assessed by beat-to-beat minimally invasive monitoring in congestive heart failure patients: a preliminary report. *Blood Purif* 2010; 29: 44-51.
- 56a. Barr BA. Treatment of congestion in congestive heart failure: a 28 ultrafiltration is the only rational initial treatment of volume overload in decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2009; 5: 499-504.
57. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M *et al*. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010; 16: 277-284.
58. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA *et al*. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671-678.
59. Hasselblad V, Gattis Stough WG, Shah MR *et al*. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE Trial. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1064-1069.
60. Almeshari K, Ahlstrom NG, Capraro FE, Wilcox CS. A volume independent component to postdiuretic sodium retention in humans. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1878-1883.
61. Patel J, Heywood JT. Management of the cardiorenal syndrome in heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2006; 8: 211-216.
62. Schrier RW. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 637.
63. Ronco C, Haapio M, House AA *et al*. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-1539.
64. Butler J, Forman DE, Abraham WT *et al*. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J* 2004; 147: 331-338.
65. Khalifeh N, Vychytil A, Hörl WH. The role of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure: A European prospective. *Kidney Int Suppl* 2006; 103: 572-575.
66. Krishnam A, Oreopoulos D. Peritoneal dialysis in congestive heart failure. *Adv Perit Dial* 2007; 23: 82-89.
67. Mehrotra R, Kathuria P. Place of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure. *Kidney Int Suppl* 2006; 103: 567-571.
68. Montejó JD, Bajo MA, del Peso G, Selgas R. Papel de la diálisis peritoneal en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria. *Nefrología* 2010; 30: 21-27.

69. Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJ, *et al.* Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: Cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F932-F944.
70. Riksen NP, Hausenloy DJ, Yellon DM. Erythropoietin: ready for prime-time cardioprotection. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 258-267.
71. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F *et al.* Effects of betaerythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J* 2007; 154: e9-e15.
72. 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.
73. Jorres A, Gahl GM, Dobis C *et al.* Haemodialysis-membrane biocompatibility and mortality of patients with dialysis-dependent acute renal failure: a prospective randomised multicentre trial. International Multicentre Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1337-1341.
74. Blake P, Hasegawa Y, Khosla MC *et al.* Isolation of "myocardial depressant factor(s)" from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure. *ASAIO J* 1996; 42: M911-M915.
75. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1316-1325.
76. Figueras J, Stein L, Diez V, Weil MH *et al.* Relationship between pulmonary hemodynamics and arterial pH and carbon dioxide tension in critically ill patients. *Chest* 1976; 70: 466-472.
77. Brady JP, Hasbargen JA. A review of the effects of correction of acidosis on nutrition in dialysis patients. *Semin Dial* 2000; 13: 252-255.
78. McCullough PA, Sandberg KR. Chronic kidney disease and sudden death: strategies for prevention. *Blood Purif* 2004; 22: 136-142.
79. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 8-18.
80. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 376-388.
81. Chen D, Assad-Kottner C, Orrego C, Torre-Amione G. Cytokines and acute heart failure. *Crit Care Med* 2008; 36: S9-S16.
82. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM *et al.* The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 17-22.
83. Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 5): 67-72.
84. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112-S119.
85. Herzog CA. Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 7-10.
86. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the medicare population. *Kidney Int Suppl* 2003; 87: S24-S31.
87. Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 201-208.
88. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000; 160: 685-693.
89. Han SW, Won YW, Yi JH, Kim HJ. No impact of hyperkalaemia with renin-angiotensin system blockades in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1150-1155.
90. Van Biesen W, Vanholder R. Causes of concomitant acute kidney injury and cardiac problems. In Jörres A, Ronco C, Kellum J (eds). *Management of Acute Kidney Problems*. Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 2010, pp 221-227.
91. Zanotti-Cavazzonia SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 392-397.
92. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35: 2408-2416.
93. 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.
94. Hollenberg SM. Inotrope and vasopressor therapy of septic shock. *Crit Care Clin* 2009; 25: 781-802.
95. Ronco C, Piccinni P, Kellum J. Rationale of extracorporeal removal of endotoxin in sepsis: theory, timing and technique. *Contrib Nephrol* 2010; 167: 25-34.
96. Joannidis M. Continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure. *Semin Dial* 2009; 22: 160-164.

# ATUALIZAÇÕES EM NEFROPATIA DIABÉTICA

Sílvia Maria de Oliveira Titan

Aline Lázara Resende



## INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética (ND) constitui uma das principais causas de doença renal crônica (DRC) em todo o mundo. Nos Estados Unidos, ela é responsável por mais de 40% dos casos incidentes em diálise<sup>1</sup>. Segundo dados do último censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, a nefropatia diabética responde por mais de 27% dos casos de DRC em estágio terminal, perdendo apenas para a hipertensão arterial<sup>2</sup>.

Em função da sua importância epidemiológica e das taxas ainda elevadas de progressão, a comunidade científica emprega muito esforço na compreensão de mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desencadeamento e progressão da ND, na aquisição de novos biomarcadores de progressão e de resposta terapêutica, além de promover uma busca intensa por novas medidas e alvos terapêuticos. Neste capítulo serão discutidos alguns aspectos atuais no conhecimento da ND.

## ATUALIDADES

### ALBUMINÚRIA E PROGRESSÃO DE DRC

Nos anos 1980-90, estudos experimentais e clínicos caracterizaram a história natural da ND, uma doença de caráter lento e progressivo, constituída por 3 fases distintas. A primeira, de hiperfiltração glomerular, sem a presença de albuminúria. a segunda, caracterizada por valores crescentes e persistentes de microalbuminúria. e a terceira fase, caracterizada pela presença de macroalbuminúria e perda progressiva da função renal. Nos estágios mais avançados, a albuminúria atinge frequentemente valores nefróticos, o que se associa a uma perda ainda mais acelerada da filtração glomerular. A este padrão de evolução clínica correlacionam-se os achados histológicos

de ND, que incluem progressivamente o espessamento da membrana basal, a proliferação mesangial, o aumento de matriz mesangial, podendo chegar à formação de nódulos grosseiros de material PAS-positivo (Kimmelstiel-Wilson), glomerulosclerose e lesões arteriolares importantes. Recentemente, uma classificação foi proposta baseada nestes aspectos fundamentais da lesão clássica da ND<sup>3</sup>.

Com o tempo, a albuminúria tornou-se um marcador de progressão tão importante que, após a publicação dos ensaios clínicos que comprovaram o benefício das monoterapias com IECA ou BRA em DRC diabética e não diabética (usando duplicação de creatinina e início de terapia renal substitutiva como desfechos), os estudos clínicos dos anos subsequentes passaram a utilizar fundamentalmente a redução da albuminúria como desfecho (intermediário) de progressão em DRC.

Apesar de a doença ocorrer conforme o padrão clássico de lesão num número bastante significativo de pacientes, recentemente vem sendo reconhecido que a agressão do *diabetes mellitus* (DM) no rim pode seguir outros padrões. Alguns estudos clínicos em pacientes com DM tipo 2 sugeriam que a DRC poderia manifestar-se sem a presença obrigatória de albuminúria, ou sem a progressão obrigatória da microalbuminúria para macroalbuminúria<sup>4</sup>. Em uma análise de pacientes diabéticos com mais de 40 anos de idade do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), 13% dos 1.197 adultos com diabetes tipo 2 apresentavam ritmo de filtração glomerular (RFG) estimado inferior a 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>, com 19% de pacientes com macroalbuminúria, 45% com microalbuminúria e 36% com normoalbuminúria<sup>5</sup>. No estudo UKPDS-74, aproximadamente 50% dos pacientes com DRC (RFG estimado < 60mL/min) não apresentava microalbuminúria prece-



dente<sup>6</sup>. Nestes pacientes, os preditores mais significativos da perda de função renal são aqueles relacionados à síndrome metabólica<sup>7,8</sup>, à semelhança do observado para preditores de DRC em população geral ou de risco cardiovascular<sup>9-11</sup>.

Entretanto, nenhum estudo sistemático em pacientes sem albuminúria e portadores de DRC em DM tipo 2 dispõe de material de biópsia renal, para entender o padrão de lesão histológica que se associa à ausência de albuminúria ou manutenção da albuminúria em valores de microalbuminúria. Interessantemente, um único estudo italiano, revendo os padrões histológicos de biópsias (não sistemáticas, feitas a partir de indicações clínicas dos médicos atendentes, portanto com a presença de albuminúria na quase totalidade dos casos), evidenciou que aproximadamente 15% das lesões associadas à perda de função renal em DM tipo 2 apresentavam um padrão exclusivamente tubulointersticial ou vascular<sup>12</sup>.

Em 2010, um estudo inovador<sup>13</sup> trouxe esta mesma discussão para o âmbito da ND em DM tipo 1. Revisitando os dados de 79 participantes com DM tipo 1 e microalbuminúria persistente do *Joslin Kidney Study*, os autores demonstraram que, após 12 anos de seguimento, aproximadamente 30% deles apresentavam um RFG estimado inferior a 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Entretanto, destes 23 pacientes, apenas 12 (52% dos que apresentaram perda de função renal) seguiram o modelo clássico da doença, com albuminúria crescente e progressão de micro para macroalbuminúria. Os outros 11 pacientes (48%) também apresentaram perda de função renal, atingindo DRC classes III e IV, mas associado à ocorrência de regressão para normoalbuminúria ou manutenção da microalbuminúria ao longo do tempo (portanto, sem progressão para macroalbuminúria apesar da perda de função renal).

Estes dados sugerem que, numa parcela significativa de pacientes tanto com DM tipo 1, como tipo 2, o modelo clássico de progressão de ND não se aplique, por haver um desacoplamento ao longo do tempo entre o ritmo de perda de função renal e a progressão da albuminúria. Os dados do estudo da *Joslin* também sugerem que os diferentes padrões de lesão se associem a taxas de progressão diferentes. Outra possibilidade é que estes padrões de lesão respondam diferentemente ao efeito de drogas inibidoras de angiotensina II, o que não foi habitualmente testado em estudos anteriores. Uma limitação deste estudo é não haver dados de histologia renal, o que seria interessante para melhor compreender a relação entre progressão da albuminúria, perda de função renal e tipos de lesões histológicas associadas. Dito de outra forma, seria importante compreender as distinções nos mecanismos determinantes de lesões proteinúricas e não proteinúricas na ND/DRC.

Mais importantemente, este estudo alerta (juntamente com os dados de estudos clínicos que veremos adiante) para a necessidade de se utilizarem desfechos renais sólidos (como início de terapia renal substitutiva e duplicação de creatinina) e não apenas a albuminúria como desfecho clínico nos ensaios clínicos envolvendo novas drogas.

Nos últimos anos, uma série de biomarcadores vem sendo estudada visando ao diagnóstico mais precoce, identificação de risco de progressão e resposta terapêutica em DRC diabética e não diabética. Entretanto, apesar de haver diversos marcadores potencialmente interessantes, nenhum deles vem sendo empregado rotineiramente na prática clínica, até em função do custo elevado, baixa disponibilidade e da falta de estudos maiores comprovando o benefício real destes marcadores em relação aos marcadores de progressão já atualmente disponíveis (diversas medidas de função renal, controle da pressão arterial e albuminúria).

### TGF- $\beta$

O *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) é uma das principais moléculas envolvidas no processo de esclerose e progressão da DRC, atuando tanto através da síntese de proteínas de matriz extracelular (como colágeno, fibronectina e laminina), como pela inibição de proteases envolvidas na degradação da matriz. Em modelos experimentais de ND, uma superexpressão de TGF- $\beta$  já foi descrita tanto nos compartimentos glomerulares quanto nos tubulointersticiais. Além disso, o tratamento destes animais com anticorpos anti-TGF- $\beta$  foi capaz não só de prevenir, mas também de reverter lesões histológicas instaladas<sup>14</sup>. As evidências de estudos experimentais motivaram a realização de outros estudos, que demonstraram não só um aumento da expressão tecidual de TGF- $\beta$  em pacientes com ND, mas também uma correlação positiva entre albuminúria e excreção urinária de TGF- $\beta$  nestes pacientes<sup>15-18</sup>.

Também é importante observar que a inibição do SRAA parece influenciar a excreção urinária de TGF- $\beta$ . O uso isolado de inibidores da ECA ou BRA em pacientes diabéticos, quando comparados ao placebo, já foi associado a uma redução significativa dos níveis de TGF- $\beta$  sérico e urinário, respectivamente<sup>18,19</sup>. Além disso, a adição de um BRA a pacientes diabéticos que utilizam IECA foi associada à redução adicional na concentração urinária de TGF- $\beta$ <sup>20</sup>. Mais recentemente, Song *et al* demonstraram que, em pacientes diabéticos com proteinúria nefrótica e perda de função (depuração média de creatinina de 40mL/min/1,73m<sup>2</sup>), o uso de IECA + BRA foi associado à maior redução da proteinúria e da excreção urinária de TGF- $\beta$ , quando comparado às monoterapias<sup>21</sup>.

### MCP-1

Outro marcador que apresenta alguns resultados interessantes na literatura é o *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1). O MCP-1, também denominado CCL2, é uma citocina com ação quimiotática potente sobre monócitos e células T. Além de promover a migração destas células na região onde é expresso, o MCP-1 possui também ação estimulatória sobre o monócito, gerando a produção de moléculas de estresse oxidativo, citocinas e fatores de adesão<sup>22,23</sup>. No rim, é produzido em células

mesangiais e tubulares e tem seus receptores expressos primordialmente em células mesangiais. Estudos recentes sugerem que, além dos mecanismos inflamatórios descritos acima, o MCP-1 possa alterar a estrutura do citoesqueleto dos podócitos e induzir o *downregulation* da nefrina via sistema Rho-kinase<sup>24,25</sup>.

Em modelos experimentais de ND, a deficiência de MCP-1 é associada a um menor acúmulo de macrófagos nos glomerulos e interstício e a uma menor fibrose renal. Essa atenuação das alterações histológicas é acompanhada de menor progressão da doença renal<sup>26</sup>.

Análises imuno-histoquímicas e de hibridização *in situ* demonstraram o aumento da expressão do MCP-1 em lesões tubulointersticiais de pacientes com nefropatia diabética<sup>27</sup>. No âmbito clínico, os níveis urinários de MCP-1 foram inicialmente correlacionados com a presença de lesões tubulointersticiais e gravidade da proteinúria<sup>24,27-29</sup>. Num estudo clínico realizado em nosso Serviço com 56 portadores de ND, os níveis urinários de MCP-1 foram preditores independentes do desfecho combinado de TRS, duplicação da creatinina ou óbito, mesmo após ajustes para a proteinúria<sup>30</sup>.

À semelhança do que foi descrito para o TGF- $\beta$ , o uso de bloqueadores de IECA em pacientes com ND leva a uma redução dos níveis urinários de MCP-1, que se correlaciona positivamente com a proteinúria<sup>31</sup>.

## IL-18

A IL-18 é constitutivamente expressa em células epiteliais renais, sendo implicada na liberação de interferon  $\gamma$ , IL-1, TNF, aumento da expressão de moléculas de adesão e indução de apoptose de células endoteliais<sup>24</sup>.

Níveis séricos e urinários de IL-18 em portadores de ND foram independentemente relacionados a marcadores de lesão glomerular e tubulointersticial (albuminúria e excreção urinária e  $\beta_2$ -microglobulina)<sup>24</sup>. Em pacientes normoalbuminúricos, níveis séricos aumentados de IL-18 têm sido associados a uma perda mais acelerada da função renal, constituindo-se, portanto, num marcador precoce de progressão<sup>32</sup>.

## Retinol Binding Protein (RBP) e

### outras proteínas de baixo peso molecular

O RBP é uma proteína de baixo peso molecular capaz de atravessar a membrana capilar glomerular, sendo habitualmente reabsorvida nos túbulos proximais. Em condições patológicas, esse mecanismo de reabsorção pode estar lesado ou sobrecarregado, levando à perda urinária dessas proteínas.

Nos últimos 20 anos, a dosagem urinária de RBP tem sido utilizada como um marcador de lesão tubular proximal. As medidas urinárias de RBP já foram correlacionadas com a progressão da doença renal em diversas glomerulopatias<sup>33-35</sup> e em pacientes submetidos a transplante renal<sup>36,37</sup>.

Interessantemente, estudos recentes demonstraram que os níveis séricos da RBP4 (principal isoforma circulante da RBP) estão aumentados em pacientes com dis-

função renal<sup>38-40</sup>, sugerindo que a presença desta proteína na urina possa refletir, pelo menos em parte, o aumento no seu nível sérico. Pacientes com diabetes ou resistência insulínica também podem apresentar níveis séricos elevados de RBP4<sup>41</sup>. Estudos experimentais evidenciaram que animais com resistência insulínica apresentam aumento da expressão de RBP4 no tecido adiposo, levantando a hipótese de que esta proteína possa atuar como um hormônio capaz de reduzir a sensibilidade à insulina através de diversos mecanismos<sup>42</sup>.

Em relação à ND, diversos estudos menores já demonstraram que a dosagem urinária de RBP se relaciona à microalbuminúria, podendo inclusive ser um marcador mais precoce do que esta na progressão da ND<sup>43-46</sup>. Outros estudos já relacionaram a RBP urinária ao mau controle glicêmico<sup>46,47</sup> e à presença de retinopatia diabética<sup>48,49</sup>.

Recentemente, alguns estudos vieram renovar o interesse das proteínas de baixo peso como marcadores laboratoriais de ND. Em um estudo com 56 pacientes diabéticos tipo 2 com macroalbuminúria, os níveis urinários de RBP foram preditores de risco independente para o desfecho combinado óbito, duplicação de creatinina ou necessidade de TRS<sup>30</sup>. Em estudo longitudinal, Vaidya *et al*<sup>50</sup> demonstraram que a excreção urinária de *kidney injury molecule-1* (KIM-1) e de NAG está inversamente relacionada à chance de regressão de microalbuminúria em pacientes com DM tipo 1. Em um outro estudo clínico em pacientes com DM tipo 1, a dosagem de NAG urinário foi um preditor independente de micro e macroalbuminúria incidentes<sup>51</sup>.

Assim, as proteínas de baixo peso molecular têm um papel promissor no âmbito de DRC e ND, mas estudos clínicos maiores com o uso de desfechos renais sólidos são ainda necessários.

## FGF-23

O FGF-23 (*fibroblast growth factor-23*) é um agente fosfatúrico envolvido na fisiopatologia do distúrbio mineral e ósseo da DRC. Seu papel como marcador de risco cardiovascular e de risco de progressão de DRC vem sendo amplamente estudado. O FGF-23 está associado a mortalidade em pacientes dialíticos<sup>52,53</sup>, eventos cardiovasculares<sup>54</sup>, hipertrofia ventricular<sup>55</sup>, disfunção endotelial<sup>56</sup> e aterosclerose na população geral<sup>57</sup>. Em estudos experimentais, o complexo FGF-23/*klotho* mostra-se relacionado a processos biológicos de envelhecimento, aterosclerose, calcificação e mortalidade<sup>58</sup>. Interessantemente, dados recentes sugerem que o FGF-23 seja regulador do metabolismo de carboidratos e sensibilidade à insulina<sup>59</sup>. Em relação à DRC, estudos recentes sugerem que o FGF-23 seja sim um marcador independente do risco de progressão. Em população de pacientes com ND<sup>60</sup>, como não diabética<sup>61</sup>, já foi demonstrada a associação com pior sobrevida renal. O mesmo foi observado em pacientes transplantados renais, tanto em relação à sobrevida do enxerto renal, quanto à mortalidade<sup>62</sup>.

Entretanto, ainda não está claro se o acúmulo de FGF-23 é um mecanismo de lesão operante em aterogê-

nese e inflamação ou se este funciona primordialmente como um bom marcador de risco, sendo a retenção de fósforo o principal mecanismo patogênico.

## TRATAMENTO

O tratamento da nefropatia diabética está fundamentado em três medidas essenciais: controle da glicemia, controle da pressão arterial e bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina. Serão discutidos a seguir os principais aspectos novos referentes à abordagem terapêutica do SRAA em pacientes diabéticos.

### Bloqueio duplo IECA + BRA

O papel renoprotetor das drogas inibidoras da ECA (IECA) e dos bloqueadores do receptor AT1 de angiotensina II (BRA) nas nefropatias crônicas proteinúricas é muito bem estabelecido, tendo sido demonstrado em ensaios clínicos em pacientes com DM tipos 1 e 2<sup>63-67</sup>. Os estudos que compararam o efeito de IECA com BRA mostram resultados semelhantes, sendo recomendado atingir a máxima dose tolerada.

Entretanto, nos últimos anos, muita discussão ocorreu em relação ao papel do bloqueio combinado de IECA e BRA na nefropatia diabética. Diversos estudos dos anos 1990 sugeriram que a associação das duas drogas fosse benéfica em termos de redução da albuminúria em ND e em outras doenças proteinúricas<sup>68</sup>. O estudo CALM (*Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria*), o maior realizado em pacientes com ND, avaliou 199 pacientes portadores de DM tipo 2, hipertensão arterial e microalbuminúria, mostrando que o grupo tratado com IECA + BRA teve redução maior na albuminúria quando comparado aos grupos tratados com as monoterapias<sup>69</sup>. Entretanto, nenhum destes estudos com IECA + BRA evidenciava benefício do tratamento combinado em termos de desfechos renais sólidos.

Em 2008, foi publicado o estudo ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*), um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego, avaliando novamente bloqueio duplo, realizado em mais de 25.000 pacientes com idade  $\geq 55$  anos, portadores de doença vascular aterosclerótica comprovada ou diabetes com lesão de órgão-alvo<sup>70</sup>. Os dados deste estudo revelavam que o bloqueio duplo não se associava a uma redução na taxa de eventos cardiovasculares, conforme esperado, além de causar um aumento significativo em efeitos colaterais, como síncope, hipotensão e lesão renal. A polêmica ocasionado por estes resultados motivou a publicação de um segundo manuscrito, apresentando apenas os resultados renais deste estudo<sup>71</sup>. Apesar de promover menor aumento da proteinúria em relação aos grupos tratados com monoterapia, o grupo tratado com bloqueio duplo IECA + BRA apresentou taxa mais elevada do desfecho combinado (TRS, duplicação da creatinina e óbito). Parte significativa deste aumento foi resultante de uma incidência maior de insuficiência renal aguda (pacientes

que pioraram a função renal a ponto de necessitar de diálise, mas que recuperaram a função renal num período de até 2 meses), sugerindo que alguns pacientes sofreram os efeitos hemodinâmicos da combinação de drogas. Vale ressaltar que a população recrutada no estudo não é de pacientes com DRC avançada, mas sim de pacientes com média de RFG estimado de  $73,6 \pm 19,6 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (apenas 24% com RFG  $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) e portadores de microalbuminúria e proteinúria em apenas 13% e 4% dos casos, respectivamente.

Desse modo, este estudo sugere que não existe benefício renal que justifique o uso do bloqueio combinado em pacientes com alto risco cardiovascular e doença renal predominantemente não proteinúrica. O potencial efeito benéfico do bloqueio duplo em doenças renais proteinúricas ainda não está bem estabelecido. Enquanto novos estudos clínicos não são finalizados, sugerimos que o bloqueio duplo possa ser considerado em casos individualizados, que mostrem boa tolerância à combinação, utilizando-se a proteinúria e a função renal como marcadores de resposta. O uso de bloqueio duplo também parece ser benéfico no âmbito de diversas glomerulopatias, sendo a nefropatia por IgA a mais estudada entre todas.

### Bloqueio duplo IECA ou BRA + antagonista de aldosterona

O uso de IECA ou BRA leva, inicialmente, a uma redução dos níveis de aldosterona. Entretanto, em aproximadamente 50% dos pacientes, os níveis voltam a aumentar, fenômeno conhecido como *escape* de aldosterona. Acredita-se que este estímulo para a produção adrenal de aldosterona ocorra em resposta ao aumento do potássio sérico ou em função da produção tecidual de angiotensina II (não mediada pela ECA). Nestes casos, a aldosterona levaria à retenção hidrossalina, limitando os efeitos benéficos do uso de IECA/BRA sobre a pressão arterial e proteinúria<sup>72</sup>. Além disso, alguns estudos sugerem que a aldosterona tenha efeitos pró-inflamatórios e pró-fibróticos sobre arteríolas glomerulares, células mesangiais e podócitos, podendo contribuir para a progressão de lesões renais<sup>73,74</sup>. A adição de antagonistas da aldosterona ao IECA ou BRA está associada à redução da proteinúria<sup>75</sup>. No entanto, ainda não existem estudos que comprovem o benefício desta associação sobre a função renal dos pacientes (desfechos renais sólidos) e o risco de hipercalemia precisa ser mais bem caracterizado, principalmente em populações de risco, como idosos, pacientes diabéticos e aqueles com perda mais avançada de função renal.

### Bloqueio duplo IECA ou BRA + inibidor de renina

Outro tipo de abordagem do SRAA seria a inibição direta da renina. Apesar do racional de uso e de sua eficácia em modelos experimentais, ainda existem poucos estudos em humanos. Em 2008, foi publicado o AVOID<sup>76</sup> (*Aliskiren in the eValuation of prOteinuria In Diabetes*),



um *trial* randomizado, multicêntrico e duplo-cego que avaliou 599 pacientes hipertensos, portadores de diabetes tipo 2 com nefropatia. Durante um período inicial de 3 meses, outras drogas que atuam sobre o SRAA foram retiradas. Todos os pacientes passaram a receber losartano (100mg/dia) e outras drogas anti-hipertensivas necessárias para manter os níveis pressóricos inferiores a 130 x 80mmHg. Após a randomização, um grupo passou a receber placebo, e o outro, alisquireno (um inibidor direto da renina). Apesar de níveis pressóricos semelhantes, os pacientes que receberam alisquireno apresentaram maior redução dos níveis de albuminúria. No entanto, não houve alteração significativa na taxa de declínio da função renal. Está em andamento o estudo ALTITUDE (*ALiskiren Trial In Type 2 diabetes Using cardio-renal Disease Endpoints*) que visa avaliar desfechos renais e cardiovasculares em mais de 8.000 pacientes portadores de DM tipo 2 com micro/macroalbuminúria ou doença cardiovascular.

### Agonistas do receptor de vitamina D

A vitamina D também tem sido alvo de estudos em mecanismos de progressão de DRC. Experimentalmente, há evidência de que a vitamina D parácrina seja um regulador do sistema renina-angiotensina aldosterona<sup>77</sup>. No âmbito clínico, havia até recentemente poucas evidências em relação ao uso de agonistas do receptor de vitamina D. Em uma análise ancilar de um ensaio clínico com paracalcitol, os autores demonstraram que os pacientes tratados com vitamina D ativa apresentavam redução da proteinúria em relação ao grupo não tratado<sup>78</sup>. Recentemente, dois ensaios clínicos vieram chamar novamente a atenção para o potencial papel dos agonistas de vitamina D no tratamento da nefropatia diabética<sup>79,80</sup>. Apesar de promissor, é ainda necessário caracterizar melhor os efeitos a longo prazo do uso dos agonistas de vitamina D em pacientes com ND/DRC, independentemente dos valores séricos de paratormônio (balanço positivo de cálcio, indução de hipoparatiroidismo e doença adinâmica, hipercalcemia etc.).

### Bardoxolone

O bardoxolone, droga antioxidante oral, já havia sido pesquisado anteriormente em estudos experimentais e em pequenos estudos clínicos, com dados sugerindo um potencial papel benéfico na nefropatia diabética. Recentemente, um ensaio clínico envolvendo 277 pacientes com nefropatia diabética e DRC classes III e IV da NKF foi publicado, demonstrando um efeito renoprotetor da droga no grupo tratado com diversas doses de bardoxolone em relação ao grupo placebo. O desfecho utilizado no estudo não foi duplicação de creatinina ou início da TRS, mas sim mudanças da taxa estimada do RFG, com um resultado final demonstrando que o grupo tratado com bardoxolone ganhou RFG em relação ao grupo placebo, que evoluiu com queda de função renal. Apesar de interessante, novos estudos com esta droga são ainda necessários, até para caracterizar melhor a suposta ocor-

rência de ganho de depuração, aspecto nada habitual no tratamento da ND. Entretanto, a adição de drogas que atue mais especificamente sobre os mecanismos de oxidação da ND seria muito importante para o arsenal terapêutico contra esta doença tão agressiva.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States; an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2644-2648.
2. Censo Brasileiro de Diálise 2010. <http://www.sbn.org.br>
3. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K *et al.* Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 556-563.
4. Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE *et al.* Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes* 1994; 5: 646-655.
5. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 24: 3273-3277.
6. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI *et al.* Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 6: 1832-1839.
7. Luk AO, So WY, Ma RC *et al.* Metabolic syndrome predicts new onset of chronic kidney disease in 5829 patients with type 2 diabetes: a 5-year prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2008; 12: 2357-2361.
8. Luk AO, Ma RC, So WY *et al.* The NCEP-ATPIII but not the IDF criteria for the metabolic syndrome identify type 2 diabetic patients at increased risk of chronic kidney disease. *Diabet Med* 2008; 12: 1419-1425.
9. Obermayr RP, Temml C, Knechtelsdorfer M *et al.* Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-european population. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 4: 1265-1273.
10. Lea J, Cheek D, Thomley-Brown D *et al.* Metabolic syndrome, proteinuria, and the risk of progressive CKD in hypertensive African Americans. *Am J Kidney Dis* 2008; 5: 732-740.
11. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 7: 2134-2140.
12. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M *et al.* Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002; 4: 713-720.
13. Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B *et al.* In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. *Kidney Int* 2010; 77: 77-84.
14. Ziyadeh FN. Mediators of diabetic renal disease: the case for TGF-beta as the major mediator. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(Suppl 1): 55-57.
15. Gilbert RE, Akdeniz A, Allen TJ *et al.* Urinary transforming growth factor-beta in patients with diabetic nephropathy: implications for the pathogenesis of tubulointerstitial pathology. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2442-2443.
16. Rivarola EW, Moyses-Neto M, Dantas M *et al.* Transforming growth factor beta activity in urine of patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 1525-1528.
17. Ellis D, Forrest KY, Erbey J *et al.* Urinary measurement of transforming growth factor-beta and type IV collagen as new markers of renal injury: application in diabetic nephropathy. *Clin Chem* 1998; 44: 950-956.
18. Sharma K, Eltayeb BO, McGowan TA *et al.* Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor-beta1 correlates with long-term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1999. 34: 818-823.

19. Houlihan CA, Akdeniz A, Tsalamandris C *et al*. Urinary transforming growth factor-beta excretion in patients with hypertension, type 2 diabetes, and elevated albumin excretion rate: effects of angiotensin receptor blockade and sodium restriction. *Diabetes Care* 2002; 25: 1072-1077.
20. Agarwal R, Siva S, Dunn SR *et al*. Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor-beta levels. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 486-492.
21. Song JH, Cha SH, Lee HJ *et al*. Effect of low-dose dual blockade of renin-angiotensin system on urinary TGF-beta in type 2 diabetic patients with advanced kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 683-689.
22. Ruster C, Wolf G. The role of chemokines and chemokine receptors in diabetic nephropathy. *Front Biosci* 2008; 13: 944-955.
23. Tesch GH. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F697-F701.
24. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Fuentes MM, Garcia-Pérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 327-340.
25. Taraba E, Giunti S, Barutta F *et al*. Effect of the monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine receptor 2 system on nephrin expression in streptozocin-treated mice and human cultured podocytes. *Diabetes* 2009; 54: 2109-2118.
26. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E *et al*. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozocin-treated mice. *Kidney Int* 2006; 69: 73-80.
27. Wada T, Furuichi K, Sakai N *et al*. Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1492-1498.
28. Wada T, Yokoyama H, Matsushima K *et al*. Monocyte chemoattractant protein-1: does it play a role in diabetic nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 457-459.
29. Morii T, Fujita H, Narita T *et al*. Association of monocyte chemoattractant protein-1 with renal tubular damage in diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 11-15.
30. Titan SM, M Vieira J Jr, Dominguez WV *et al*. ACEI and ARB combination therapy in patients with macroalbuminuric diabetic nephropathy and low socioeconomic level: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Nephrol* 2011; 76: 273-283.
31. Amann B, Tinzmann R, Angelkort B. ACE inhibitors improve diabetic nephropathy through suppression of renal MCP-1. *Diabetes Care* 2003; 8: 2421-2425.
32. Araki S, Haneda M, Koya D *et al*. Predictive impact of elevated serum level of IL-18 for early renal dysfunction in type 2 diabetes: an observational follow-up study. *Diabetologia* 2007; 4: 867-873.
33. Kirsztajn GM, Nishida SK, Silva MS *et al*. Urinary retinol-binding protein as a prognostic marker in glomerulopathies. *Nephron* 2002; 4: 424-431.
34. Sesso R, Santos AP, Nishida SK *et al*. Prediction of steroid responsiveness in the idiopathic nephritic syndrome using urinary retinol-binding protein and beta-2-microglobulin. *Ann Intern Med* 1992; 11: 905-909.
35. Sesso R, Rettori R, Nishida S *et al*. Assessment of lupus nephritis activity using urinary retinol-binding protein. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 4: 367-371.
36. Hosaka B, Park SI, Felipe CR *et al*. Predictive value of urinary retinol binding protein for graft dysfunction after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003; 4: 1341-1343.
37. Cama NO, Silva MS, Nishida S *et al*. Proximal tubular dysfunction is associated with chronic allograft nephropathy and decreased long-term renal-graft survival. *Transplantation* 2004; 2: 269-275.
38. Donadio C. Serum and urinary markers of early impairment of GFR in chronic kidney disease patients: diagnostic accuracy of urinary beta-trace protein. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 6: F1407-F1423.
39. Chang YH, Lin KD, Wang CL *et al*. Elevated serum retinol-binding protein 4 concentrations are associated with renal dysfunction and uric acid in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 8: 629-634.
40. Henze A, Frey SK, Raila J *et al*. Evidence that kidney function but not type 2 diabetes determines retinol-binding protein 4 serum levels. *Diabetes* 2008; 12: 3323-3326.
41. Cho YM, Youn BS, Lee H *et al*. Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 11: 2457-2461.
42. Yang Q, Graham TE, Mody N *et al*. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 7049: 356-362.
43. Rowe DJ, Anthony F, Polak A *et al*. Retinol binding protein as a small molecular weight marker of renal tubular function in diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1987; 24: 477-482.
44. Holm J, Hemmingsen L, Nielsen NV. Relationship between the urinary excretion of albumin and retinol-binding protein in insulin-dependent diabetics. *Clin Chim Acta* 1988; 177: 101-105.
45. Holm J, Hemmingsen L, Nielsen NV *et al*. Increased urinary excretion of the retinol-binding protein in insulin-dependent diabetes mellitus in the absence of microalbuminuria. *Clin Chim Acta* 1987; 170: 345-349.
46. Salem MA, el-Habashy SA, Saied OM *et al*. Urinary excretion of n-acetyl-beta-D-glucosaminidase and retinol binding protein as alternative indicators of nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2002; 3: 37-41.
47. Pontuch P, Jensen T, Deckert T *et al*. Urinary excretion of retinol-binding protein in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria and clinical diabetic nephropathy. *Acta Diabetol* 1992; 28: 206-210.
48. Nielsen NV, Holm J, Hemmingsen L. Diabetic retinopathy related to degree of albuminuria and tubular (low molecular weight) proteinuria in insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990; 68: 270-274.
49. Holm J, Nielsen NV, Hemmingsen L. Retinopathy in type II diabetes mellitus associated with above-normal urinary excretion of RBP. *Kidney Int Suppl* 1994; 47: S105-S108.
50. Vaidya VS, Niewczas MA, Ficociello LH *et al*. egression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with lower levels of urinary tubular injury biomarkers, kidney injury molecule-1, and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase. *Kidney Int* 2011; 4: 464-467.
51. Kern EF, Erhard P, Sun W *et al*. Early urinary markers of diabetic kidney disease: a nested case-control study from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Am J Kidney Dis* 2010; 5: 824-834.
52. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T *et al*. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584-592.
53. Jean G, Terrat JC, Vanel T *et al*. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2792-2796.
54. Parker BD, Schurgers IJ, Brandenburg VM *et al*. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 640-648.
55. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T *et al*. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009; 119: 2545-2552.
56. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009; 205: 385-390.
57. Mirza MA, Hansen T, Johansson L *et al*. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3125-3131.
58. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H *et al*. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45-51.
59. Kuro-o M. A potential link between phosphate and aging--lessons from Klotho-deficient mice. *Mech Ageing Dev* 2010; 131: 270-275.
60. Titan SM, Zatz R, Gracioli FG *et al*. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 241-247.

61. Fliser D, Kollerits B, Neyer U *et al*. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2600-2608.
62. Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP *et al*. Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2011; 5: 956-66.
63. Lewis E, Hunsicker LG, Bain RP *et al*. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
64. Maschio G, Alberti D, Janin G *et al*. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-945.
65. Parving HH, Lehnert H, Mortensen JB *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.
66. Lewis E, Hunsicker LG, Clarke WR *et al*. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
67. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D *et al*. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
68. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005; 67: 799-812.
69. Mogensen CE, Neldam 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 (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-1444.
70. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.
71. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M *et al*. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicenter, randomize, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-553.
72. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 319-330.
73. Becker GJ, Hewitson TD, Chrysostomou A. Aldosterone in clinical nephology – old hormone, new questions. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2316-2321.
74. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2001; 4: 677-688.
75. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 542-551.
76. 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.
77. Zhang Z, Sun L, Wang Y *et al*. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 163-171.
78. Agarwal R, Acharya M, Tian J *et al*. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 6: 2823-2828.
79. de Zeeuw D, Agarwal R, Arndahl M *et al*. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 9752: 1543-1551.
80. Fishbane S, Chittineni H, Packman M *et al*. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 4: 647-52.
81. Pergola PE, Raskin P, Toto RD *et al*. BEAM Study Investigators. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 4: 327-336.



# VARIANTES HISTOLÓGICAS DA GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL

Aline Lazara Resende  
Leonardo de Abreu Testagrossa  
Sílvia Maria de Oliveira Titan



## INTRODUÇÃO

O termo glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) refere-se a uma síndrome clínico-patológica que se caracteriza por:

- proteinúria, usualmente nefrótica;
- apagamento/fusão de processos podocitários;
- lesões escleróticas que acometem inicialmente porções do tufo glomerular (segmentar) de parte dos glomérulos (focal). Com a progressão da doença, a esclerose pode evoluir, assumindo um padrão difuso e global.

As alterações morfológicas descritas acima não são específicas, podendo ocorrer em uma grande variedade de condições clínicas. Deste modo, deve-se distinguir entre causas primárias e secundárias de GESF (Quadro 43.1).

Quadro 43.1 – Classificação etiológica de GESF.

GESF primária (idiopática)

GESF secundária

- Genética: mutações  $\alpha$ -actinina 4, podocina, WT-1,  $\beta$ -integrina
- Associada a agentes virais: HIV-1, parvovírus B19
- Associada a drogas: heroína, interferon- $\alpha$ , lítio, pamidronato
- Mediada por respostas adaptativas estruturais e funcionais
  - Redução de massa renal: agenesia renal unilateral, displasia renal, ablação renal cirúrgica, nefropatia crônica do enxerto, doenças renais avançadas (redução do número de néfrons funcionantes)
  - Massa renal inicialmente normal: hipertensão, ateroembolismo, obesidade, anemia falciforme, cardiopatias congênitas cianóticas

Os casos de GESF secundária mediada por respostas adaptativas estruturais e funcionais apresentam-se mais comumente com proteinúria não nefrótica, acompanhada de graus variáveis de disfunção renal. Entre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nestas situações, devem-se ressaltar alterações da hemodinâmica glomerular, tais como vasodilatação intrarrenal, aumento do fluxo plasmático renal e da pressão nos capilares glomerulares<sup>1,2</sup>.

Segundo o Registro Paulista de Glomerulopatias, levantamento de biópsias renais realizadas em vários serviços do estado de São Paulo entre maio 1999 e janeiro de 2005, a GESF é a principal causa de glomerulopatia primária nos adultos (29,7%)<sup>3</sup>. Além disso, dados do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sugerem que sua incidência anual esteja aumentando, tendência observada em outros países<sup>4</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA

Em 2004 foi publicada uma classificação morfológica de GESF, objetivando a padronização e reprodutibilidade da terminologia a ser utilizada. De acordo com as alterações encontradas na microscopia óptica do tecido renal, foram definidas 5 categorias mutuamente excludentes: GESF usual ou sem outras especificações (*nototherwhisespecified* – NOS), peri-hilar, celular, apical ou *tip lesion* e colapsante (Quadro 43.2). É importante ressaltar que, apesar de se basear inteiramente na análise da microscopia óptica, esta classificação deve ser utilizada após a exclusão de outras doenças glomerulares primárias (como

Quadro 43.2 – Classificação morfológica de GESF.

Variante histológica	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão
NOS	Pelo menos 1 glomérulo com aumento segmentar de matriz, obstruindo o lúmen capilar Pode haver colapso segmentar da parede do capilar glomerular sem hiperplasia podocitária subjacente	Variantes peri-hilar, celular, <i>tip</i> e colapsante
Peri-hilar	Pelo menos 1 glomérulo com hialinose peri-hilar, com ou sem esclerose > 50% dos glomérulos com lesões segmentares devem apresentar esclerose peri-hilar e/ou hialinose	Variantes celular, <i>tip lesion</i> e colapsante
Celular	Pelo menos 1 glomérulo com hiper celularidade endocapilar envolvendo pelo menos 25% do tufo e ocasionando oclusão do lúmen capilar Hiperplasia/hipertrofia dos podócitos são frequentemente observadas, mas não são necessárias para o diagnóstico	Variantes <i>tip lesion</i> e colapsante
<i>Tip lesion</i>	Pelo menos 1 lesão segmentar envolvendo o domínio <i>tip</i> (próximo a origem do túbulo proximal) O polo tubular deve ser identificado na lesão definidora. A lesão deve ter adesão ou confluência dos podócitos com células tubulares ou parietais no lúmen tubular A lesão definidora pode ser celular ou esclerosante	Variante colapsante e qualquer esclerose peri-hilar
Colapsante	Pelo menos um glomérulo com colapso segmentar ou global e hipertrofia/ hiperplasia podocitária subjacente	Nenhum

glomerulonefrite membranosa, nefropatia por IgA, síndrome de Alport, entre outras). Desse modo, a imunofluorescência e a microscopia eletrônica podem ser importantes para a definição da causa primária da lesão glomerular<sup>2</sup>.

Apesar de algumas controvérsias, acredita-se que as diferenças nos padrões morfológicos possam refletir particularidades na patogênese e etiologia das lesões, determinando, portanto, implicações relevantes no manejo terapêutico e prognóstico dos pacientes. Os resultados mais consistentes dos trabalhos clínico-laboratoriais já realizados, juntamente com as características histológicas de cada variante, estão sumarizados nos tópicos abaixo<sup>2,5-10</sup>.

O papel da classificação morfológica de Columbia como um preditor do risco de recorrência de GESF após transplante renal também permanece controverso. Um estudo publicado em 2008 evidenciou que mais de 80% dos 21 casos de recorrência de GESF após transplante seguiam o mesmo padrão histológico da doença original<sup>11</sup>. No entanto, em um estudo francês publicado em 2009 com 42 casos de GESF recorrente após transplante renal, a classificação morfológica de Columbia não foi associada ao risco de recorrência ou ao tipo histológico de GESF encontrado no enxerto<sup>12</sup>.

#### VARIANTE COLAPSANTE

Esta variante possui critérios preponderantes sobre as outras, bastando que apenas um glomérulo apresente parte ou todo o tufo glomerular com capilares obliterados por colabamento da membrana basal, circundados por podócitos hipertróficos e hiperplásicos, com aspecto em “pseudocrescentes” (Fig. 43.1). As lesões tubulointersticiais são exuberantes e os túbulos frequentemente apresentam dilatação microcística<sup>2</sup>.

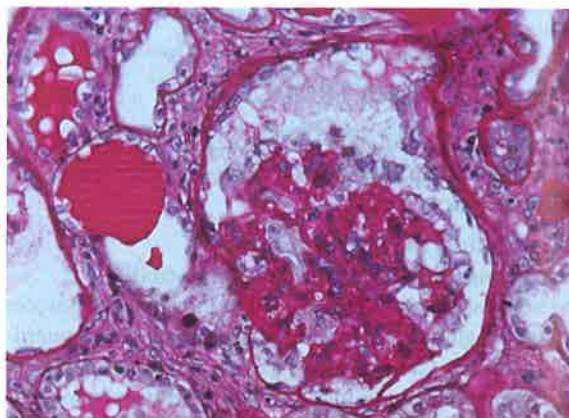


Figura 43.1 – Variante colapsante.

A variante colapsante é descrita em casos de GESF idiopática e secundária a infecções por HIV, parvovírus B19, toxicidade por pamidronato, nefropatia crônica do enxerto, ateroembolismo, entre outras<sup>2</sup>. Sua frequência é muito variável, dependendo da região estudada (0-5% em casuísticas europeias, até 11% em um estudo norte-americano)<sup>6-8</sup>. Na população norte-americana, a variante colapsante é mais comumente diagnosticada em pacientes negros (91%)<sup>6</sup>.

A GESF colapsante é caracterizada pelo aparecimento de síndrome nefrótica com proteinúria maciça, significativo comprometimento intersticial, baixa resposta a tratamento (< 20% de remissão total) e o pior prognóstico renal (cerca de 74% em um ano, 33% em três anos)<sup>2,5-7</sup>.

#### TIP LESION (LESÃO APICAL)

Caracteriza-se por esclerose da periferia do tufo glomerular em conexão com o orifício de saída do túbulo



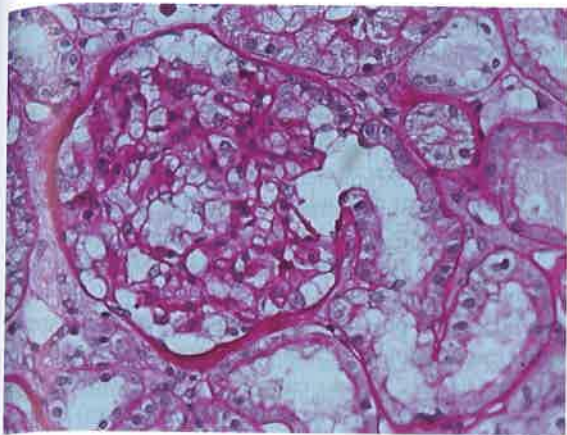


Figura 43.2 – *Tip lesion* ou lesão apical.

proximal (Fig. 43.2). O compartimento tubular e o interstício estão quase sempre preservados. A presença de lesões colapsantes exclui o diagnóstico desta variante<sup>2</sup>.

Acredita-se que a lesão ocorreria próximo aos túbulos devido ao estresse imposto nestes segmentos pelo filtrado glomerular rico em proteínas. Na população europeia, sua frequência é estimada em 37%, enquanto na casuística norte-americana, a *tip lesion* é diagnosticada em 17% dos pacientes, sendo menos comum em negros (15%)<sup>6,7</sup>.

Esta variante é caracterizada pelo aparecimento de síndrome nefrótica grave, no entanto, apresenta boa resposta a tratamento (> 50%), menor comprometimento tubulointersticial e melhor prognóstico renal (76% em 3-5 anos)<sup>5,9</sup>.

#### VARIANTE PERI-HILAR

O critério histológico para o diagnóstico dessa variante é a existência de 50% ou mais dos glomérulos lesados com lesões peri-hilares (Fig. 43.3). É comum o achado de glomerulomegalia, sínquias, hialinização de arteríolas e do hilo glomerular. O diagnóstico desta variante requer a exclusão das variantes colapsante, *tip lesion* ou lesão apical e celular<sup>2</sup>.

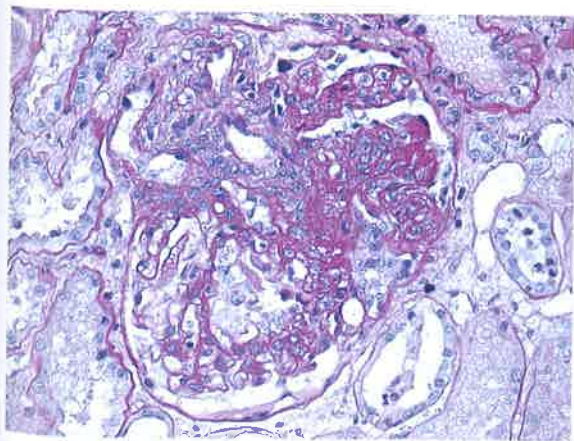


Figura 43.3 – Variante peri-hilar.

Apesar de ser possível sua ocorrência na GESF primária, esta variante é mais comum nas formas secundárias de GESF, mediadas por respostas adaptativas à perda de néfrons ou hipertensão glomerular. Acredita-se que a predisposição para esclerose no segmento peri-hilar possa estar relacionado à maior pressão de filtração nas porções proximais dos leitos capilares<sup>2</sup>.

A variante peri-hilar é responsável por cerca de 26% dos casos de GESF nas maiores casuísticas publicadas<sup>6-9</sup>. O achado de síndrome nefrótica é menos comum. As taxas de resposta total e parcial giram em torno de 10% (cada), com sobrevida renal estimada em 89% (um ano) e 75% (três anos)<sup>6,7</sup>.

#### VARIANTE CELULAR

Trata-se da variante menos frequente de GESF. É definida pela presença de pelo menos um glomérulo com hiperplasia de podócitos envolvendo pelo menos 25% do tufo, sendo frequente o achado de hiperplasia/hipertrófia de podócitos (Fig. 43.4). Em função destas características histológicas, alguns autores acreditam que seja possível o diagnóstico errôneo da variante celular em alguns casos de *tip lesion* e colapsante, a depender da amostragem disponível<sup>2,5</sup>.

É a variável menos frequente de GESF (0-3%)<sup>6-9</sup>. Um dos maiores estudos atuais evidenciou que a variante celular apresenta taxas de remissão total e parcial em torno de 38%, com sobrevida renal de 70% em 20 meses<sup>10</sup>.

#### VARIANTE NOS

O diagnóstico exige a exclusão das outras quatro variantes. Alguns glomérulos apresentam esclerose de parte do tufo, acompanhada ou não de hialinose, aumento da matriz mesangial e obliteração de lumens capilares (Fig. 43.5). As lesões escleróticas podem afetar segmentos peri-hilares e/ou periféricos, de qualquer número de glomérulos. Hiperplasia mesangial e glomerulomegalia integram com frequência o quadro histológico. Pode ser observada hipertrofia podocitária revestindo segmentos fibróticos do glomérulo, geralmente de leve intensidade (coroa podocitária)<sup>2</sup>.

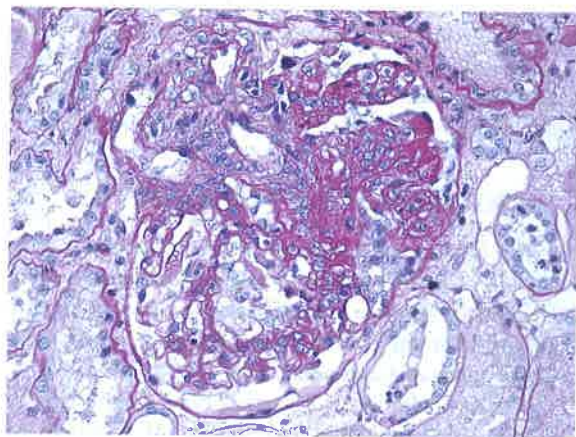


Figura 43.4 – Variante celular.



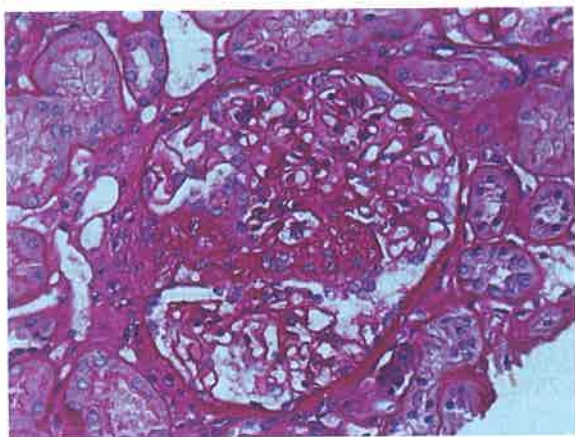


Figura 43.5 – Variante NOS.

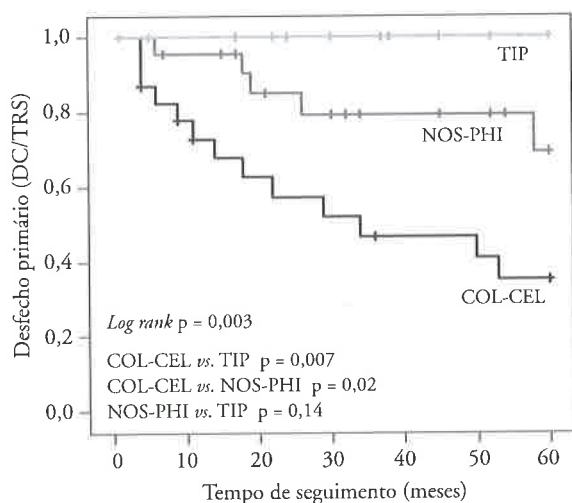


Figura 43.6 – Curvas de Kaplan-Meier sobre o risco de desenvolver o desfecho primário (DC/TRS) de acordo com a classificação de Columbia.

Trata-se da variante mais comum de GSGF, com uma frequência estimada de 32 a 42%. Alguns autores acreditam que outros padrões histológicos possam progredir assumindo critérios diagnósticos da variante *not otherwise specified* (NOS). Geralmente apresenta características clínico-laboratoriais intermediárias entre as variantes *tip lesion* e colapsante, e semelhantes a variante peri-hilar<sup>5,9</sup>.

### EXPERIÊNCIA DO NOSSO SERVIÇO

Em um levantamento recentemente realizado dos casos de GSGF primária em nosso Serviço, procuramos estudar a frequência, apresentação clínica, resposta a tratamento e prognóstico das variantes histológicas de acordo com a classificação de Columbia.

Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de GSGF realizado por biópsia renal no HC-FMUSP no período de 1999 a 2009. Os critérios de exclusão foram:

tempo de seguimento inferior a 4 meses; indicação de terapia renal substitutiva na apresentação; evidência de causas secundárias de GSGF; material indisponível para a reclassificação etiológica. Os exames de rotina incluíam: sorologias para HIV, hepatites B e C e ultrassonografia renal. A reclassificação morfológica segundo os critérios de Columbia foi realizada sem o conhecimento prévio da evolução clínica dos pacientes.

A resposta inicial ao tratamento foi avaliada após 16 semanas do diagnóstico. Remissão completa (RC) foi definida como proteinúria  $< 0,3\text{g}/\text{dia}$ ; remissão parcial como uma redução  $\geq 50\%$  na proteinúria basal e/ou proteinúria de 24 horas entre 0,3 e 3g; e não resposta como uma persistência da proteinúria nefrótica. Recidiva foi definida como o aparecimento de proteinúria nefrótica após uma remissão completa ou parcial. Os achados de hipertrofia da média, espessamento intimal e hialinização da parede arteriolar na biópsia renal foram classificados como alterações vasculares. O desfecho primário foi a duplicação da creatinina (DC) ou a necessidade de iniciar terapia renal substitutiva (TRS).

O período transcorrido entre o início dos sintomas e a realização da biópsia renal foi de 5 meses (IQR 3-12), sendo que 22,9% dos pacientes haviam recebido um tratamento empírico em outro serviço. Após a biópsia renal, o tratamento imunossupressor foi indicado para 84,2% dos pacientes, com o uso de prednisona em 89,6% dos casos. Os motivos para a não indicação de tratamento imunossupressor foram: proteinúria não nefrótica e disfunção renal não atribuída às causas agudas. Após 16 semanas, 9,26% dos pacientes haviam apresentado RC, enquanto a RP e a não resposta ocorreram em 46,3% e 44,44%, respectivamente ( $n = 54$ ).

A frequência das variantes histológicas de GSGF de acordo com a classificação de Columbia é mostrada na tabela 43.1. A variante NOS foi a mais comum, correspondendo a 36,8% dos casos. A variante colapsante, por sua vez, foi encontrada em mais de 30% dos casos, incidência superior à descrita nas casuísticas norte-americana e europeia. Esta alta frequência da variante colapsante (COL) pode ser atribuída a pelo menos dois fatores: o fato de a amostra ser proveniente de um hospital terciário e a alta taxa de miscigenação da população brasileira. Além disso, a influência de possíveis etiologias virais não rotineiramente investigadas (como parvovírus B19) não pode ser afastada.

Tabela 43.1 – Frequência das variantes histológicas de GSGF de acordo com a classificação de Columbia.

	N	%
Celular (CEL)	4	7,0
Colapsante (COL)	19	33,3
<i>Not otherwise specified</i> (NOS)	21	36,8
Peri-hilar (PHI)	2	3,5
<i>Tip lesion</i> ou lesão apical (TIP)	11	19,3
Total	57	100

A baixa frequência da variante celular (CEL) está de acordo com os dados da literatura e motivou a analisar seus dados em conjunto com os da variante colapsante, constituindo um grupo único, caracterizado pela hiper-celularidade. A baixa frequência da variante peri-hilar (PHI) pode ser atribuída à exclusão dos casos nos quais havia evidência de causas secundárias de GESF. Devido a esta baixa frequência e ao fato de ter um prognóstico renal presumivelmente intermediário, optamos por analisar os dados da variante peri-hilar em conjunto com os da NOS.

Não houve diferenças significativas entre as características clínicas e laboratoriais basais das variantes histológicas de GESF (Tabela 43.2). De acordo com os dados da literatura, as variantes COL-CEL apresentaram maior comprometimento intersticial ( $p = 0,01$ ). As taxas de não resposta ao tratamento foram significativamente diferentes entre as variantes histológicas (76,2% nas variantes COL-CEL, 36,4% nas variantes NOS-PHI e 0% na *típ lesion*,  $p < 0,0001$ ) (Tabela 43.2).

O desfecho primário (DC/TRS) foi atingido por 33,3% dos pacientes em uma mediana de 30 meses (IQR 17-63), evidenciando a gravidade da doença dos nossos pacientes. Os pacientes que apresentaram pior prognóstico renal eram significativamente mais jovens (Tabela

43.3), o que poderia estar relacionado à maior frequência de causas genéticas, não rotineiramente investigadas na prática clínica. Em concordância com os dados da literatura, a não resposta ao tratamento inicial e maior comprometimento intersticial foram preditores de mau prognóstico renal. Além disso, a classificação de Columbia foi significativamente relacionada ao desfecho primário (Tabela 43.3).

Os modelos de regressão de Cox demonstram que a classificação de Columbia continua associada ao desfecho primário, mesmo após ajustes para a idade e a categoria de fibrose renal ( $</> 50\%$ ) (Tabela 43.4). As curvas de Kaplan-Meier sobre o risco de desenvolver o desfecho primário (DC/TRS) evidenciam que as variantes COL-CEL apresentam um prognóstico renal significativamente pior quando comparado às outras variantes (Fig. 43.6).

## CONCLUSÃO

A classificação morfológica de Columbia pode ser utilizada como um preditor de resposta ao tratamento e de prognóstico renal a longo prazo. No entanto, as características clínicas e laboratoriais de apresentação nem sempre auxiliam na distinção entre as variantes histológicas.

Tabela 43.2 – Características clínicas, laboratoriais e histológicas das variantes histológicas de GESF de acordo com a classificação de Columbia.

	COL-CEL (n = 23)	NOS-PHI (n = 23)	TIP (n = 11)	p
Idade (anos) (média ± DP)	27,2 ± 11,0	32,6 ± 17,0	35,5 ± 15,6	0,24
Peso (kg) (média ± DP)	61,0 ± 14,7	67,3 ± 14,5	63,6 ± 13,0	0,22
Sexo masculino (n/%)	11/47,8	9/39,1	6/54,5	0,67
Não branco (n/%)	11/50	9/39,1	6/54,5	0,64
Período de sintomas antes da biópsia renal (meses) (média ± DP)	5,3 ± 4,1	20,1 ± 45,9	7,8 ± 6,0	0,28
Glicemia (mg/dL) (média ± DP)	81,4 ± 11,6	86,7 ± 17,1	87,2 ± 14,1	0,21
Albumina sérica (g/L) (média ± DP)	1,9 ± 0,8	1,9 ± 0,9	1,6 ± 0,5	0,73
Colesterol total (mg/dL) (média ± DP)	448 ± 178	445 ± 219	448 ± 131	0,90
Triglicérides (mg/dL) (média ± DP)	374 ± 290	275 ± 140	335 ± 130	0,89
Proteinúria de 24 horas (g/dia) (média ± DP)	10,5 ± 6,1	10,1 ± 5,1	8,1 ± 5,1	0,56
Creatinina sérica (mg/dL) (média ± DP)	1,6 ± 0,9	1,5 ± 0,8	1,2 ± 0,5	0,48
RFG estimada – MDRD (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) (média ± DP)	73,9 ± 46,1	61,5 ± 30,9	77,8 ± 35,9	0,46
Hematuria (n/%)	6/26,1	4/17,8	2/18,2	0,75
Fibrose intersticial (n/%)				0,01
Leve (< 5%)	3/13,0	6/27,3	7/63,6	
Moderada (5-50%)	15/65,2	15/68,2	4/36,4	
Grave (> 50%)	5/21,7	1/4,5	0/0	
Alterações vasculares na biópsia renal (n/%)	3/13,6	4/19	3/27,3	0,64
Não resposta no 4º mês (n/%)	16/76,2	8/36,4	0/0	< 0,0001

RFG = ritmo de filtração glomerular.

**Tabela 43.3** – Características clínicas, laboratoriais e histológicas dos pacientes estudados de acordo com o desfecho primário (duplicação da creatinina e/ou necessidade de terapia renal substitutiva).

	DC/TRS (n = 19)	Não DC/TRS (n = 38)	p
Idade (anos) (média ± DP)	24,7 ± 10,6	34,1 ± 15,5	0,01
Peso (kg) (média ± DP)	58,1 ± 14,1	67,3 ± 13,6	0,01
Sexo masculino (n/%)	6/31,6	20/52,6	0,13
Não branco (n/%)	8/44,4	18/47,4	0,84
Período de sintomas antes da biópsia renal (meses) (média ± DP)	8,3 ± 10,1	14,1 ± 36,7	0,43
Glicemia (mg/dL) (média ± DP)	84,5 ± 16,9	84,8 ± 13,4	0,62
Albumina sérica (g/L) (média ± DP)	1,9 ± 0,8	1,8 ± 0,8	0,55
Colesterol total (mg/dL) (média ± DP)	425 ± 184	458 ± 188	0,48
Triglicérides (mg/dL) (média ± DP)	346 ± 232	329 ± 245	0,72
Proteinúria de 24 horas (g/dia) (média ± DP)	9,0 ± 4,6	10,4 ± 6,0	0,59
Creatinina sérica (mg/dL) (média ± DP)	1,5 ± 0,8	1,5 ± 0,9	0,49
RFG estimado – MDRD (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) (média ± DP)	67,3 ± 46,5	70,8 ± 34,6	0,37
Hematúria (n/%)	7/36,8	5/13,2	0,08
Fibrose intersticial (n/%)			0,02
Leve (< 5%)	3/15,8	13/35,1	
Moderada (5-50%)	11/57,9	23/62,2	
Grave (> 50%)	5/26,3	1/2,7	
Classificação de Columbia (n/%)			0,003
COL-CEL	13/68,4	10/26,3	
NOS-PHI	6/31,6	17/44,7	
TIP	0/0	11/28,9	
Alterações vasculares na biópsia renal (n/%)	2/11,1	8/22,2	0,47
Não resposta no 4 <sup>o</sup> mês (n/%)	13/76,5	11/29,7	0,003

RFG = ritmo de filtração glomerular.

**Tabela 43.4** – Modelos de regressão de Cox sobre o risco de desenvolver o desfecho primário.

	HR	IC 95%	p
<b>Univariada</b>			
Idade (anos)	0,95	0,91-1,00	0,05
Categoria de fibrose renal (</> 50%)	2,54	1,08-5,93	0,03
Não resposta no 4 <sup>o</sup> mês	5,10	1,66-15,66	0,004
Classificação de Columbia (TIP vs. NOS-PHI vs. COL-CEL)	3,48	1,48-8,18	0,004
Classificação de Columbia (COL-CEL vs. outras variantes)	3,81	1,44-10,04	0,01
<b>Multivariada</b>			
Classificação de Columbia (TIP vs. NOS-PHI vs. COL-CEL)	3,2	1,36-7,54	0,01
Idade (anos)	0,96	0,91-1,01	0,08
Classificação de Columbia (TIP vs. NOS-PHI vs. COL-CEL)	3,0	1,25-7,24	0,01
Categoria de (</> 50%)	0,01	0,69-4,59	0,24
Classificação de Columbia de fibrose renal (TIP vs. NOS-PHI vs. COL-CEL)	2,64	1,07-6,52	0,04
Idade (anos)	0,96	0,92-1,01	0,09
Categoria de fibrose renal (</> 50%)	1,79	0,67-4,78	0,25



A variante colapsante está associada a um significativo comprometimento intersticial, com baixas taxas de resposta a tratamento e pior prognóstico renal. A *tip lesion*, por sua vez, apresenta boa resposta a tratamento, menor comprometimento intersticial e melhor prognóstico renal.

#### Agradecimentos

Agradecemos à Dra. Viktoria Woronik pela oportunidade e por sua fundamental contribuição na realização deste trabalho.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 68-73.
2. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijin JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 368-382.
3. Malafrente P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN *et al*. Paulista registry of glomerulonephritis: year data report. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 11: 3098-3105.
4. Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL *et al*. Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? *Clin Nephrol* 2004; 2: 90-97.
5. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2169-2177.
6. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL *et al*. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69: 920-926.
7. Deegens JKJ, Steenbergen EJ, Borm GF, Wetzels JFM. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population – epidemiology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 186-192.
8. Vlastic-Matas J, Durdov MG, Capkun V, Galesic K. Prognostic value of clinical, laboratory, and morphological factors in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis: distribution of pathological variants in the Croatian population. *Med Sci Monit* 2009; 10: 121-128.
9. Arias LE, Franco-Alzate C, Rojas SL. Tip variant of focal segmental glomerulosclerosis: outcome and comparison to 'not otherwise specified' variant. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2215-2221.
10. Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2006; 70: 1783-1792.
11. Ijpeelaar DH, Farris AB, Goemaere N *et al*. Fidelity and evolution of recurrent FSGS in renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2219-2224.
12. Canaudb G, Dion D, Zuber J *et al*. Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation in a mixed population of children and adults: course of glomerular lesions and value of the Columbia classification of histological variants of focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 25: 1321-1328.

DOENÇA RENAL CRÔNICA E GRAVIDEZ:  
COMO CONDUZIR ESSAS PACIENTES?

**Doença Renal Crônica**



## DOENÇA RENAL CRÔNICA E GRAVIDEZ: COMO CONDUZIR ESSAS PACIENTES?

Deborah de Alencar Oliveira Borborema  
Marcos Arimura  
Fabio Simões Lopes



### INTRODUÇÃO

A frequência da concepção em mulheres de idade fértil em terapia renal substitutiva relatada na literatura varia de 0,3 a 1,4% ao ano<sup>1-3</sup>. Estima-se que 10% desta população apresenta ovulação de maneira regular. Em aproximadamente 40% destas pacientes os ciclos são irregulares e 50% são amenorreicas<sup>4</sup>. A incidência de natimortalidade é maior nesta população, sendo que em muitos centros de nefrologia a experiência com gestações bem-sucedidas é praticamente inexistente<sup>2</sup>. Apesar disso, o aperfeiçoamento das técnicas de diálise e as inovações no objetivo terapêutico têm melhorado a sobrevida fetal, sendo esta atualmente em torno de 40 a 50% do total de gestações<sup>2,3,5</sup>.

Os efeitos da gestação no curso natural da doença renal crônica ainda não estão inteiramente esclarecidos. Entretanto, já se sabe que o grau de comprometimento da função renal e a presença de hipertensão arterial durante o período gestacional são fatores determinantes da evolução da nefropatia e da própria gestação. Gestantes que possuem creatinina sérica superior a 1,5mg/dL apresentam pior prognóstico da nefropatia de base e podem evoluir com rápida deterioração da função renal<sup>6,7</sup>. Cerca de 20% das mulheres apresentam deterioração da função renal durante o período de gestação e 23% nas primeiras seis semanas pós-parto. Após seis meses do término da gestação, 10% das gestantes ainda podem evoluir com piora da função renal e apenas 8% apresentarão recuperação da função renal deteriorada durante a gravidez<sup>2</sup>. Além disso, a presença de doença renal crônica aumenta precocemente a ocorrência de pré-eclâmpsia<sup>1</sup>,

principalmente se o comprometimento da função renal já for significativo<sup>1,6</sup>.

As principais complicações maternas relacionadas ao estado urêmico durante o período gestacional são: abortamento espontâneo, descolamento prematuro de placenta, anemia, infecção, ruptura prematura de membrana, desnutrição materna, poli-hidrâmnio, parto pré-termo, hipertensão de difícil controle, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hemorragia excessiva no pós-parto, necessidade de realização de cesariana como única via de parto e óbito materno<sup>7-9</sup>. É importante ressaltar que o descolamento prematuro de placenta, placenta prévia, morte fetal intrauterina prolongada e embolia amniótica podem induzir a necrose tubular aguda ou ainda a necrose cortical renal bilateral<sup>4</sup>.

Quanto às complicações fetais são citados: restrição do crescimento fetal intrauterino, sofrimento fetal agudo e crônico, prematuridade, sofrimento respiratório neonatal e morte fetal intrauterina<sup>7-9</sup>.

De acordo com o Manual Técnico de Pré-Natal e Puerpério publicado pelo Ministério da Saúde, "o principal objetivo da atenção pré-natal e puerperal é acolher a mulher desde o início da gravidez, assegurando no fim da gestação o nascimento de uma criança saudável e a garantia do bem-estar materno e neonatal"<sup>10</sup>.

Diante do exposto acima, é de fundamental importância que o nefrologista responsável pelo acompanhamento da paciente portadora de doença renal forneça informações sobre planejamento familiar ao casal envolvido e, nos casos de gravidez em curso, esclareça os riscos maternos e fetais atribuídos pela condição.



## ALTERAÇÕES NO TRATO URINÁRIO: ASPECTOS ANATÔMICOS E FUNCIONAIS

Durante a gestação, diversas alterações anatômicas e fisiológicas ocorrem no trato urinário materno. Os rins aumentam de tamanho em aproximadamente 1cm. Cálice, pelve e ureter sofrem dilatação, não apenas pelo efeito de hormônios, mas também por obstrução mecânica devido ao útero gravídico. A estase urinária decorrente desta alteração torna a mulher grávida mais propensa ao desenvolvimento de bacteriúria assintomática e, em casos mais graves, pielonefrite aguda.

O fluxo plasmático renal efetivo e o ritmo de filtração glomerular (RFG) aumentam durante este período, retornando aos níveis basais nos primeiros três meses após o parto. A hiperfiltração glomerular gestacional acarreta aumento da excreção urinária de proteínas, glicose, aminoácidos, cálcio e redução da reabsorção tubular de ácido úrico, contribuindo para a hiperuricosúria. Além disso, a hiperfiltração reduz os níveis séricos de creatinina e ureia<sup>4,11</sup>.

## ACOMPANHAMENTO

Portadoras de doença renal com gestação em curso devem ser acompanhadas por um nefrologista e realizar acompanhamento pré-natal de alto risco com médico obstetra com experiência nesta população de pacientes.

Os exames a serem realizados nas gestantes com doença renal subjacente devem incluir, além da rotina laboratorial realizada no pré-natal, *clearance* de creatinina, proteinúria de 24 horas, níveis séricos de ácido úrico e contagem de plaquetas. Valores superiores a 0,9mg/dL de creatinina e 30mg/dL de ureia podem indicar presença de nefropatia. O limite superior de excreção urinária de proteína é de 300mg/24 horas.

Apesar de a medida de proteinúria de 24 horas ser o padrão-ouro para a avaliação da excreção urinária proteica, existem várias dificuldades técnicas para sua realização, tais como coleta inadequada e incômodo para a gestante. Dessa forma, pode-se utilizar a relação da proteinúria/creatinúria em amostra isolada de urina para esta medida. Em casos duvidosos, faz-se necessária a coleta de urina de 24 horas<sup>4,11</sup>.

Com relação ao tempo de gestação, alguns autores preconizam o parto eletivo o mais cedo possível a partir da 34ª semana de gestação até a 36ª semana, isto é, assim que ocorrer a maturação pulmonar. Poucos permitem que a gestação se estenda para além de 38 semanas.

O tipo de parto deve ter sua indicação obstétrica, não devendo ser cesariana apenas pela presença da doença renal crônica adjacente<sup>1</sup>.

Episódios de hipotensão ocorrem mais frequentemente nos últimos 30 minutos da terapia dialítica. Dessa forma, é recomendada a monitorização dos batimentos cardíacos fetais durante o final da hemodiálise ou logo após o término de cada sessão. Além disso, ultrassonografia obstétrica deve ser realizada para avaliação do crescimento fetal e estimativa do volume de líquido amniótico a cada 2 a 4 semanas<sup>12</sup>.

## MÉTODO DIALÍTICO

Em 1971 foi relatada a primeira gestação bem-sucedida em paciente com doença renal crônica em hemodiálise (HD). Atualmente, 30 a 50% das gestações nesta população resultam em recém-nascidos viáveis<sup>12,13</sup>. Quanto ao método dialítico a ser realizado, algumas observações devem ser consideradas. Assim como ocorre na HD, também há casos relatados de gestações bem-sucedidas de pacientes em programa de diálise peritoneal (DP). Entretanto, a incidência de gestações em pacientes com doença renal crônica é duas a três vezes menor naquelas que fazem DP quando comparadas às que realizam hemodiálise. Isso se deve ao fato de a presença do líquido hipertônico utilizado nas trocas de DP, bem como episódios de peritonite, ocasionarem aderências na cavidade, prejudicando a implantação do feto<sup>13,14</sup>.

A diálise peritoneal está associada a menores alterações metabólicas e volêmicas, menos hipotensão e maiores níveis de hemoglobina quando comparada à HD. Em contrapartida, com o avanço da gravidez e consequentemente aumento do volume abdominal, a cavidade suporta menos líquido para trocas de DP, tornando-se necessário o aumento do número de trocas. Sendo assim, em muitos casos não se consegue uma diálise adequada e o risco de complicações como peritonite aumenta<sup>13</sup>.

Por estes fatores, alguns autores consideram a HD o método dialítico de escolha para esta população de mulheres, bem como naquelas que desenvolvem lesão renal aguda no período pós-parto<sup>9</sup>. Apesar disso, não se recomenda a conversão de método dialítico nas pacientes que já estão em diálise peritoneal, tendo como única indicação de mudança a presença de gravidez<sup>1</sup>. Não há contraindicação absoluta ao seu emprego, porém, como já mencionado, a DP apresenta maiores dificuldades técnicas decorrentes do menor compartimento intra-abdominal, acarretando maior risco de danos mecânicos e infecciosos ao feto.

Quanto ao tempo e número de sessões semanais de HD neste período, há controvérsias na literatura. Em alguns estudos, 20 horas ou mais por semana de diálise não demonstrou benefício para a sobrevivência fetal<sup>3,13</sup>. Por outro lado, em dados publicados pelo Registro Nacional de Pacientes Gestantes em Diálise (NPDR) dos Estados Unidos, foi indicado que a diálise deve ser aumentada para 20 horas ou mais por semana para que se demonstre algum benefício na gestação<sup>9</sup>. Em série publicada por Holley *et al*, recomenda-se uma frequência de 4 a 6 sessões semanais<sup>9,13</sup>. Na maior parte das séries, 16 a 24 horas de HD por semana são suficientes para que se mantenham outros parâmetros adequados<sup>13</sup>.

Membranas com áreas de superfície menores combinadas a maior tempo de diálise são preferíveis às membranas com grandes áreas de superfície associadas ao tempo de diálise-padrão<sup>12</sup>. A maioria dos dados da literatura preconiza valores de BUN (nitrogênio ureico sanguíneo) iguais ou menores que 50mg/dL para que a gestação seja prolongada, favorecendo o desenvolvimento fetal adequado<sup>1,2,6,7,12,13,15</sup>.

Em relação à anticoagulação, a heparina não atravessa a barreira placentária nem é teratogênica. Os problemas de anticoagulação devem aumentar neste período, visto que a gestação é um estado de hipercoagulabilidade. Doses muito reduzidas de heparina podem resultar nos mesmos problemas que ocorrem em mulheres dialíticas fora da gravidez, como a coagulação do sistema de circulação extracorporal. Em contrapartida, a warfarina atravessa a barreira placentária, é teratogênica no primeiro trimestre da gestação e pode causar sangramento fetal no terceiro trimestre. Neste caso, essa medicação deve ser substituída por heparina subcutânea durante a gravidez<sup>1</sup>.

Acessos vasculares de longa permanência ou fístulas arteriovenosas são tidos como preferenciais para todos os portadores de doença renal crônica em hemodiálise por terem menor incidência de infecção e proporcionarem maior sobrevida ao paciente.

### ANEMIA

Anemia pode ocorrer durante a gestação de mulheres saudáveis, sendo que nas pacientes com doença renal crônica não é diferente. A eritropoietina tem sido administrada com segurança nas gestantes<sup>1,2,6,7,12,13,15</sup>. Há evidências indiretas de que esta substância não atravessa a barreira placentária, pois parece não haver receptores para ela em placenta humana<sup>12,16</sup>. Quanto à ocorrência de hipertensão pelo uso da eritropoietina na gestação, na maioria dos casos, é difícil saber com certeza se a hipertensão é secundária ao uso da substância, à própria gravidez, à piora da função renal, ou ainda a todos estes fatores associados<sup>12</sup>.

As doses de eritropoietina administradas nesta situação devem ser aumentadas em 50%, sendo que alguns autores recomendam que este aumento deva ser de 50 a 100% das doses habituais<sup>1,12</sup>. Isso porque a gravidez induz um aumento do volume vascular e, conseqüentemente, a hemodiluição. Além disso, sugere-se que a produção de citocinas durante a gestação seja responsável por uma possível resistência à ação da eritropoietina<sup>9,12,13,17</sup>. As doses de eritropoietina devem ser suficientes para manter os níveis de hemoglobina de 10 a 11g/dL<sup>9,13</sup> ou hematócrito de 30 a 35%. A dose de 100UI/kg dividida em duas aplicações semanais parece ser razoável para o início do tratamento. Para alguns, doses menores como 2.000 a 4.000UI duas vezes por semana parecem ser suficientes. Para outros, são necessárias doses elevadas, como 40 a 60UI/kg em todas as sessões de diálise<sup>2,18</sup>.

A absorção do ferro por via oral é precária em pacientes dialíticas. Por isso, muitos autores sugerem a administração de ferro por via endovenosa. O objetivo, nesta situação, é manter a saturação de transferrina maior que 30%. As doses são variadas, dependendo da apresentação do ferro por via parenteral<sup>1,9,13</sup>.

### ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL

Os dados da literatura sugerem ingestão de proteínas de 1,8g/kg de peso corporal/dia em gestantes em hemodiálise

para o desenvolvimento fetal adequado. Suplementação de ácido fólico, juntamente com outras vitaminas hidrossolúveis, também é recomendada<sup>11,12</sup>.

Com relação ao ganho de peso materno, deve-se fazer uma estimativa de acordo com a idade gestacional e a estimativa de ganho de peso fetal. No primeiro trimestre, ocorre um ganho de 1 a 1,5kg. Após este período, o ganho ponderal é estimado em 0,45 a 1kg por semana. Além disso, no terceiro trimestre, pode-se fazer o seguimento de peso e crescimento fetais por meio de ultrassonografias seriadas<sup>12</sup>.

A suplementação de vitamina D deve ser individualizada, uma vez que a placenta é capaz de converter uma parte da 25-hidroxivitamina D (calcidiol) em 1-25-dihidroxivitamina D (calcitriol). Este ajuste deve ser guiado de acordo com os níveis de vitamina D, paratormônio (PTH), cálcio e fósforo maternos<sup>9</sup>. Em média, 30g de cálcio são necessários para a calcificação do esqueleto fetal. No caso de banhos de diálise com 3,5mEq/L de cálcio, esta oferta é facilmente alcançada<sup>1,19</sup>.

### TRANSPLANTE RENAL

Um momento importante nas pacientes portadoras de insuficiência renal crônica ocorre por volta dos seis meses após o transplante renal, período em que, habitualmente, a fertilidade da mulher retorna ao normal. Aconselha-se a esperar pelo menos um ano após o transplante de doador vivo, e dois anos em casos de doador falecido, para que a gestação ocorra com alguma segurança<sup>4,11,15</sup>. Neste período, normalmente, já se atingiu a estabilização da função do enxerto, da dose de manutenção da terapêutica imunossupressora e o completo restabelecimento pós-cirúrgico. O aconselhamento pré-concepcional é mandatório nas situações de transplante renal<sup>21</sup>.

Em 1958, ocorreu a primeira gravidez bem-sucedida nesta população<sup>22</sup>. Estas grávidas devem ser tratadas como pacientes de alto risco, seguindo o pré-natal de acordo com esta categoria. O acompanhamento pré-natal deve incluir consultas com médico obstetra e nefrologista com experiência em acompanhamento de pacientes após transplante renal. É importante o monitoramento da hipertensão arterial, da função renal, episódios infecciosos e bem-estar fetal. A avaliação laboratorial mensal inclui: hemograma, contagem de plaquetas, dosagem sérica de creatinina, ureia e ácido úrico, *clearance* da creatinina, avaliação da função hepática, eletrólitos, cálcio, fósforo, albumina sérica, urina tipo I, proteinúria de 24 horas e urocultura<sup>20,23</sup>.

Assim como nas outras situações de gravidez, o ritmo de filtração glomerular (RFG) aumenta na mulher transplantada e este aumento é mais significativo quanto melhor for a taxa de filtração glomerular pré-concepção. Da mesma forma, valores de creatinina até 1,4mg/dL favorecem a manutenção da função do enxerto ao longo da gestação com deterioração mínima ou mesmo nula da função renal<sup>15</sup>. No momento da concepção, a proteinúria deve ser negativa ou mínima. Sua presença é associada à maior incidência de disfunção do enxerto durante a gravidez<sup>20,22,23</sup>.

As principais complicações associadas a esta situação incluem parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino e pré-eclâmpsia.

O ajuste da terapêutica imunossupressora deve ser realizado idealmente prévio à gravidez e mantidos durante a gestação, para serem atingidas as doses de manutenção que não devem ultrapassar os 15mg/dia de prednisona, 2mg/kg/dia de azatioprina e 5mg/kg/dia de ciclosporina<sup>15,20</sup>. As doses de manutenção deverão ser ajustadas quando se verifica diminuição do número de plaquetas, dos níveis de hemoglobina ou alteração da função hepática<sup>23</sup>.

As complicações infecciosas também são muito frequentes nestas pacientes, não devendo ser esquecidas as infecções urinárias e pelo citomegalovírus. Outros riscos maternos incluem *diabetes mellitus* gestacional e anemia<sup>15</sup>.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gestação em mulheres com doença renal crônica em estágio terminal não é um evento esperado pelos médicos. Entretanto, a incidência de gravidez nesta população está aumentando. Prematuridade e baixo peso ao nascer são as complicações mais comuns nos casos em que a gestação chega ao fim com sucesso. A intensificação do método dialítico, controle adequado de escórias nitrogenadas, bem como da anemia e metabolismo ósseo são desafios para os profissionais envolvidos no manejo dessas mulheres. Alguns estudos ainda estão em andamento e, em muitas situações, não há consenso quanto à posologia de drogas, duração e frequência de diálise, método dialítico ou tempo de gestação. Apesar disso, alguns alvos já foram estabelecidos.

São importantes a atualização, a busca de dados recentes e a troca de informações com centros mais experientes para o manejo adequado dessas pacientes em uma situação tão peculiar. O objetivo disso é o bem-estar materno e fetal.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 235-252.
2. Bagon JA, Vernaev H, De Muylder X *et al.* Pregnancy and dialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 756-765.

3. Okundaye IB, Abrinko P, Hou S. A registry for pregnancy in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 766-773.
4. Pascoal IF, Sabbaga E, Mion Jr D. Nefropatia e gestação. In Riella MC (ed). *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólitos*, 4ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2008, pp 537-545.
5. Hou S. Pregnancy in dialysis patients: where do we go from here? *Semin Dial* 2003; 16: 376-378.
6. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW *et al.* Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 453-459.
7. Dixon JC, Kinney GA, Block C *et al.* Chronic kidney disease and dialysis management in a pregnant woman. *Dial Transplant* 2006; 35: 372-375.
8. Abe S. An overview of pregnancy in woman with underlying renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 112-115.
9. Vázquez-Rodríguez JG. Hemodialysis and pregnancy: technical aspects. *Cir Cir* 2010; 78: 93-96.
10. *Manual Técnico: Pré-Natal e Puerpério. Aseção Qualificada e Humanizada*. Ministério da Saúde. Brasília, 2006.
11. Figueiredo CEP. Doença renal e hipertensão na mulher. In Riella MC (ed). *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólitos*, 5ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2010, pp 540-555.
12. Giatras I, Levy DP, Malone FD, *et al.* Pregnancy during dialysis: case report and management guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3266-3272.
13. Holley JL, Reddy SS. Pregnancy in dialysis patients: a review of outcomes, complications, and management. *Semin Dial* 2003; 16: 384-387.
14. Chang H, Miller MA, Bruns FJ. Tidal peritoneal dialysis during pregnancy improves clearance and abdominal symptoms. *Perit Dial Int* 2002; 22: 272-274.
15. Jungers P, Chauveau D. Pregnancy in renal disease. *Kidney Int* 1997; 52: 871-885.
16. Eichorn KH, Bauer C, Eckhard KU *et al.* Lack of associations between fetal and maternal serum erythropoietin at birth (abstract). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 50: 47.
17. Alp IT, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 343-357.
18. Amoedo ML, Fernandez E, Borrás M *et al.* Successful pregnancy in a hemodialysis patient treated with erythropoietin. *Nephron* 1995; 70: 262-263.
19. Brookhyser J, Wiggins K. Medical nutrition therapy in pregnancy and kidney disease. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5: 53-63.
20. Milheiras ET, Martins LB, Rodrigues R. Gravidez em mulheres submetidas a transplante renal. *Acta Med Port* 2005; 18: 153-158.
21. Hussey M J, Pombar, X. Obstetric care for renal allograft recipients or for women treated with hemodialysis or peritoneal dialysis during pregnancy. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5: 3-13.
22. Davison JM. Dialysis, transplantation, and pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 127-132.
23. Armenti VT, Moritz MJ. Medical management of the pregnant transplant recipient. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5: 14-23.



## UREMIA E COAGULAÇÃO

Thiago Gomes Romano  
José Mauro Vieira Junior



### HEMOSTASIA

O processo de coagulação sanguínea possui três componentes principais: o primeiro é dependente da contração vascular do vaso lesado; o segundo, chamado hemostasia primária, é composto pela formação do tampão ou trombo plaquetário; e o terceiro, denominado hemostasia secundária, compreende a formação de uma rede de fibrina que é encarregada da estabilização do trombo.

A hemostasia primária, composta pela adesão, ativação e agregação plaquetária, inicia-se após a lesão vascular. A exposição de uma rede de colágeno subendotelial promove a adesão plaquetária mediada pela glicoproteína Ia/IIa. Este processo de adesão plaquetária é estabilizado por uma proteína chamada fator de von Willebrand (FvW). Segue-se a essa fase a ativação do pool plaquetário, em que o tromboxano  $A_2$  ( $TxA_2$ ), um derivado do ácido araquidônico, amplifica a ativação plaquetária, em um processo de retroalimentação positiva. Ainda nesta fase ocorre a secreção de grandes quantidades de adenosina trifosfato (ADP), o que resulta na amplificação da adesão plaquetária. As plaquetas ativadas expõem em sua membrana fosfolípidos essenciais para o início da hemostasia secundária, tais como o fosfolípido plaquetário ou fator III da coagulação, ou ainda a "tromboplastina parcial".

A última fase da hemostasia primária é representada pela agregação plaquetária, mediada por um receptor de membrana chamado glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). Sua interação com moléculas de fibrinogênio permite a agregação e, conseqüentemente, a formação do trombo plaquetário.

A chamada hemostasia secundária é composta por um conjunto de proteínas cuja ativação em cascata culmina com a transformação do fibrinogênio sérico em polímeros de fibrina, formando o coágulo sanguíneo.

Este sistema pode ser dividido em duas vias: a intrínseca (composta pelos fatores XII/XI/IX) e a extrínseca (VII). A intersecção das duas vias culmina com a ativação do fator X e a partir dele a ativação do fator II (protrombina) e, subseqüentemente, do fibrinogênio/fibrina.

Vale a pena lembrar que o processo acima descrito é dinâmico e, ao mesmo tempo em que vias pró-coagulantes são ativadas, vias de fibrinólise/anticoagulação como a antitrombina III, proteínas C e S, TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*) e o plasminogênio tecidual também iniciam a fase antagônica à formação do trombo de fibrina.

O entendimento de tais vias é essencial para o estudo dos efeitos da uremia neste complexo sistema de coagulação, bem como do racional de eventuais intervenções.

Neste capítulo abordaremos os mecanismos pelos quais ocorre a discrasia sanguínea na uremia, as evidências das intervenções na prevenção e controle do sangramento urêmico, os dados de literatura sobre a tendência pró-coagulante de indivíduos com doença renal crônica (DRC) e a aplicabilidade clínica de tal conhecimento.

### EFEITOS DA UREMIA NA COAGULAÇÃO

A azotemia influencia no processo da hemostasia sanguínea em quase todas as etapas, porém a disfunção plaquetária é o distúrbio mais marcante e as terapias medicamentosas com maior grau de evidência visam à correção desta fase do processo.

Existe cerca de 90 toxinas urêmicas descritas. Dentre elas as que mais se associam com disfunção plaquetária são a própria ureia, creatinina, ácido guaninossuccínico, metilguanina e ácido fenólico<sup>1</sup>.

O ambiente urêmico propicia maior dificuldade de adesão plaquetária por redução da ação da ADP plaquetária e do FvW. Além da menor expressão do FvW, há

uma disfunção na interação entre este e a GPIIb/IIIa<sup>2</sup> e entre o fibrinogênio e a GPIIb/IIIa<sup>3</sup>, cujo resultado final é um comprometimento também da agregação plaquetária.

A avaliação, além do hemostasia primária, mostra que as alterações proporcionadas pela uremia também influenciam o processo de hemostasia secundária. Uma das substâncias responsáveis pela ativação da via intrínseca da coagulação é o fator plaquetário 3 (FP3), cuja viabilidade está reduzida em indivíduos urêmicos<sup>4</sup>.

Um fenômeno não diretamente relacionado às toxinas urêmicas, mas que faz parte do quadro clínico-laboratorial da disfunção renal, é a alteração da via intrínseca e extrínseca da coagulação desencadeada pela acidose metabólica, como demonstrado experimentalmente em animais por Darlington *et al.* Vale a pena salientar que em tal estudo as alterações desencadeadas pela infusão de cloreto de hidrogênio (HCl) não se mostraram reversíveis com a correção do pH sérico após infusão de bicarbonato de sódio<sup>5</sup>.

Como evidenciado nos parágrafos acima, as alterações hemostáticas no paciente urêmico são múltiplas e decorrentes de complexas interações proteicas (Fig. 45.1) e intervenções pontuais parecem ser menos eficazes do que a correção efetiva da azotemia, como discutiremos a seguir.

## EVIDÊNCIAS NO TRATAMENTO DO SANGRAMENTO URÊMICO

As intervenções que discutiremos neste capítulo se dividem em medicamentosas (eritropoietina recombinante humana – EPO, crioprecipitado, desmopressina – DDAVP e terapia estrogênica) e de controle da azotemia (diálise).

Tentaremos abordar cada uma delas, bem como classificar o grau de evidência para seu uso (Quadro 45.1).

### INTERVENÇÕES MEDICAMENTOSAS

#### Eritropoietina humana recombinante

Acredita-se que uma parte importante do processo hemostático é o posicionamento do fluxo plaquetário

Quadro 45.1 – Escala de evidências.

Recomendação	
Classe I:	Recomendado, tratamento útil e deve ser administrado
Classe IIa:	Recomendado na maioria dos casos, tratamento geralmente útil e indicado na maioria dos casos
Classe IIb:	Recomendado em alguns casos, tratamento que pode ser útil em casos selecionados, mas não todos, geralmente reservado como tratamento de exceção
Classe III:	Não recomendado e deve ser evitado
Grau de evidência	
a)	Meta-análises de estudos randomizados com homogeneidade/três ou mais estudos randomizados envolvendo número grande de pacientes de mais de um centro
b)	Um ou dois estudos randomizados com grande número de pacientes/meta-análise de estudos randomizados com resultados conflitantes/estudos randomizados com pequeno número de pacientes ou com falhas metodológicas/estudos não randomizados
c)	Opinião de especialista/série de casos
d)	Desconhecida, evidência não apropriada para apoio ou negação

próximo ao endotélio, o que acarretaria menor tempo de resposta hemostática após a ruptura endotelial. Em indivíduos anêmicos tal fluxo é comprometido, criando maior distância entre o endotélio e as plaquetas. A EPO e a consequente correção da anemia, neste contexto, teria um impacto indireto na coagulação. Porém sua eficácia parece ir além deste mecanismo.

A EPO aumenta a agregação, a interação entre plaquetas e o endotélio e o processo de retroalimentação positiva plaquetário<sup>6</sup>. Uma dose de 40-150U/kg por via intravenosa três vezes por semana foi estudada na prevenção de sangramento em indivíduos com DRC, níveis de hematócrito abaixo de 30% e valores de estoque de ferro normais, mostrando-se eficaz na redução do tempo de sangramento destes indivíduos<sup>7</sup>, gerando um nível de recomendação IIa/B para seu uso.

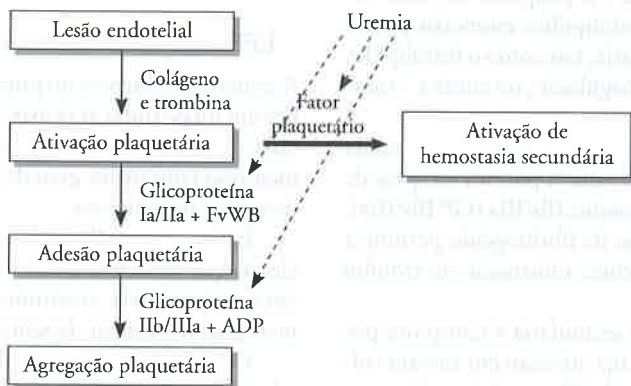


Figura 45.1 – Etapas da hemostasia sujeitas a alterações pela uremia.

## Crioprecipitado

Crioprecipitado é um produto rico em fator VIII, FvW e fibrinogênio. O mecanismo de ação do crioprecipitado durante o sangramento urêmico não é totalmente esclarecido, porém a reposição de FvW é a explicação mais plausível. Torna-se uma opção viável aos pacientes sob risco de sangramento ou com sangramento ativo. Seu efeito benéfico parece iniciar-se após 4-12 horas de sua administração, na dose de 1 unidade a cada 10kg de peso. A recomendação atual é de uso em indivíduos que falham ao controle de sangramento após uso de DDAVP, recomendação IIB/B.

## DDAVP

Talvez o agente hemostático mais empregado em indivíduos urêmicos, seu efeito também é incerto, mas o aumento da liberação dos estoques de fator VIII e do FvW parecem ser os mecanismos principais, sendo assim não apresenta um efeito na quantidade de plaquetas ou agregação e sim na adesão plaquetária ao vaso lesado. Classicamente empregado para a doença de von Willebrand e hemofilia A, a administração do DDAVP em indivíduos urêmicos apresenta o melhor nível de evidência entre as terapias medicamentosas (recomendação I/A).

A dose empregada é 10 vezes maior que a recomendada para o tratamento do *diabetes insipidus* e gira ao redor de 0,3 a 0,4µg/kg por via intravenosa ou subcutânea em dose única<sup>8</sup>, seu início de ação é rápido e as alterações no tempo de sangramento tendem a retornar aos níveis basais nas próximas 24 horas de seu uso.

O DDAVP já foi estudado também como ferramenta para possibilitar procedimentos invasivos em indivíduos urêmicos. Gotti *et al* demonstraram que seu uso na pré-biópsia renal em indivíduos urêmicos e com tempo de sangramento alargado foi capaz de restaurar a hemostasia temporariamente, permitindo maior segurança nestes procedimentos<sup>9</sup>.

## Terapia estrogênica

Assim como todas as intervenções medicamentosas na uremia, a reposição estrogênica não tem seus mecanismos completamente elucidados. Os estrógenos aparentemente agem na redução da L-arginina, um precursor do óxido nítrico (NO)<sup>10</sup>. A redução dos níveis séricos de NO geraria uma elevação dos níveis de TxA<sub>2</sub> e ADP, via menor produção de GMPc, associado ao fato de reduzir as vias anticoagulantes com diminuição dos níveis de antitrombina III e proteína S<sup>11</sup>.

A dose de estrógeno conjugado para produzir tais efeitos é de 0,6mg/kg/dia por via intravenosa em 30-40 minutos durante 5 dias consecutivos<sup>12</sup>, seu início de ação é ao redor de 6 horas, efeito máximo em 5-7 dias, com duração aproximada de 14-21 dias. Quanto ao nível de evidência, limita-se à IIB/B.

## DIÁLISE

Existem na literatura estudos com resultados conflitantes quanto ao papel da diálise na prevenção do sangramento urêmico. Screedhara *et al*, em estudo prospectivo, de-

monstraram que houve redução da agregação plaquetária avaliada pós-diálise em indivíduos com disfunção renal crônica, sendo tal efeito mediado pela redução da expressão de GP IIb/IIIa e independente do fluxo da membrana utilizada<sup>13</sup>. Outra questão interessante é o dado apresentado por Nenci *et al*, indicando que a hemodiálise foi inferior que a diálise peritoneal em controle de sangramento, aparentemente pelo fato de a agregação plaquetária *in vitro* ter sido superior nos indivíduos em tratamento peritoneal<sup>14</sup>. Entre os eventuais mecanismos estão a remoção de compostos necessários à coagulação, perda plaquetária na membrana de cuprofano e a alteração do citoesqueleto plaquetário pelo estresse do contato com o circuito de hemodiálise.

Porém outros trabalhos evidenciam que houve aumento da quantidade plaquetária, disponibilidade de fator plaquetário 3, retração de coágulo e redução de eventos clínicos de sangramento, com o tratamento dialítico<sup>15-17</sup>.

Tal discordância baseia-se na limitação de muitos estudos no que tange à prevenção e ao tratamento do sangramento urêmico, como falta de desfechos clínicos úteis, amostras pequenas de pacientes, randomização inadequada, métodos de avaliação de discrasias sanguíneas diferentes e ausência de estudos com a tecnologia atual de diálise disponível.

Apesar do exposto acima, a diálise continua sendo o tratamento de escolha para indivíduos com sangramento urêmico, embora seu real impacto na prevenção e tratamento continue com muitas questões a serem respondidas.

## TENDÊNCIA PRÓ-COAGULANTE NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A tendência pró-coagulante na DRC é decorrente de certas disfunções, as quais apresentam cinco aspectos principais<sup>18</sup>:

- Aumento da aterosclerose em indivíduos urêmicos.
- Estímulo de moléculas de adesão endotelial por algumas toxinas urêmicas.
- Redução na viabilidade do óxido nítrico (NO) decorrente da elevação dos produtos de glicolisação avançada (AGE) e do estresse oxidativo.
- Ativação leucocitária aumentada por toxinas urêmicas como as guanidinas.
- Diminuição do sistema fibrinolítico<sup>19</sup>.

Em estudo observacional com cerca de 19.000 indivíduos com idade ao redor de 59 anos e seguidos por 11,8 anos, Wattanatik *et al* verificaram que a incidência de tromboembolismo venoso (TEV) foi diretamente proporcional ao nível de creatinina sérica na grandeza de 1,6, 1,9, 2,2 e 4,6 eventos por 1.000 pessoas para níveis de creatinina < 1,1, 1,1 a 1,29, 1,30 a 1,49 e > 1,45mg/dL, respectivamente<sup>20</sup>, sendo que a disfunção renal se apresentou com magnitude semelhante a outros fatores de risco para TEV, como a obesidade e a imobilização prolongada.



De maneira semelhante, Tveit *et al* reportaram que a incidência de tromboembolismo pulmonar (TEP) após um ano de início de terapia renal substitutiva foi de aproximadamente 149,9 eventos a cada 100.000 pacientes, comparando a 24,6 eventos da população geral<sup>21</sup>. Da mesma maneira, causa surpresa que em uma população que classicamente é descrita como tendo alterações na função plaquetária, como exposto acima, tenha incidência tão alta de fenômenos trombóticos em um acesso vascular de alto fluxo e muitas vezes sob influência de anticoagulação, tornando a trombose de fístulas, enxertos e cateteres um dos maiores problemas encontrados nessa população. Atualmente, considera-se razoável a antiagregação com dose baixa de AAS na prevenção de trombose de fístulas arteriovenosas (FAV)<sup>22</sup>, embora estudos de maior alcance sejam aguardados ansiosamente.

Tais dados da literatura médica nos obriga a individualizar tal população quanto à prevenção de eventos tromboembólicos e a estudar o uso de anticoagulantes/antiagregantes plaquetários em situações específicas como na fibrilação atrial e profilaxia primária de eventos cardiovasculares, situações clínicas muito prevalentes no paciente renal crônico.

### PREVENÇÃO DE EVENTOS TROMBÓTICOS

Os indivíduos com doença renal crônica constituem uma população especial no que tange a decisão de profilaxia farmacológica de eventos tromboembólicos venosos (TEV). Sabemos que, como exposto acima, é uma coorte com maior tendência trombótica, porém com particularidades quanto ao processo de hemostasia.

O *clearance* renal é a principal forma de eliminação de diversos anticoagulantes, como heparinas de baixo peso molecular, heparina não fracionada, fondoparinax, rivaroxabana e dabigatana. Quando decidimos sobre qual utilizar, sabemos que os três últimos agentes citados devem ser evitados como método de profilaxia em doentes com disfunção renal importante, tendo em vista a falta de evidências da farmacocinética na população em questão.

As opções de anticoagulação resumem-se então as heparinas de baixo peso ou não fracionada. Mesmo entre o grupo das heparinas de baixo peso sabemos que a farmacocinética é variada, dependendo do tamanho de sua cadeia e função renal, como mostram dois estudos em indivíduos hospitalizados com *clearance* de creatinina < 30mL/min, em que a dalteparina não mostrou potencial de bioacumulação tecidual baseado nos valores do anti-Xa<sup>23</sup>.

No debate entre o tipo de heparina e DRC, não existe evidência concreta de que uma seja superior à outra quanto à eficácia e à segurança. Uma análise de subgrupo retrospectiva, com 620 pacientes com *clearance* abaixo de 60mL/min, sugere que a taxa de eventos de sangramento, caracterizados como menores, foi superior no grupo submetido à dose plena de heparina de baixo peso quando comparado à heparina não fracionada,

porém os eventos maiores não se mostraram estatisticamente significantes<sup>24</sup>.

A recomendação pelo *guideline* do FDA (*Food and Drug Administration*), órgão de regulamentação americano, é que a profilaxia com enoxaparina, quando optada por tal, em doentes com *clearance* de creatinina abaixo de 30mL/min seja feita com dose de 30mg/dia, ou com a heparina não fracionada, 5.000UI duas ou três vezes ao dia.

Um ponto significativo na prática clínica é sabermos que a atividade do fator anti-Xa parece correlacionar-se inversamente com o *clearance* de creatinina quando usamos enoxaparina<sup>25</sup> e que a segurança do uso das heparinas de baixo peso depende da monitorização da atividade de tal fator, o que muitas vezes não está disponível na rotina de muitos serviços.

Diante do exposto, sabemos que não existem argumentos para impor um tipo específico de heparina para profilaxia de TEV na população em questão, desde que tenhamos segurança com a monitorização da ação das heparinas de baixo peso.

### USO DE ANTIAGREGANTES/ ANTICOAGULANTES NA POPULAÇÃO COM DRC

Na população com DRC, várias situações com morbidade e mortalidade alta coexistem e frequentemente o médico tem que optar pelo uso de antiagregantes/anticoagulantes como profilaxia primária ou secundária de eventos cardiovasculares. No entanto, a população em questão apresenta algumas peculiaridades, como o exposto a seguir.

Fox *et al* verificaram que o risco de sangramento em pacientes dialíticos em uso de antiagregação plaquetária dupla (Aspirina® 325mg + clopidogrel 75mg/dia) foi duas a cinco vezes maior do que no *Trial CURE*<sup>26</sup> (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial*). Quando avaliado o uso isolado da aspirina, os resultados são conflitantes e o risco de sangramento parece correlacionar-se com a dose empregada<sup>27</sup>.

Lane *et al* avaliaram, em análise *post hoc*, cerca de 4.500 pacientes com fibrilação atrial (FA) e uso de terapia anticoagulante/antiagregante, demonstrando um risco de 15,3% ao ano de sangramento clinicamente significativo nesta população. Em análise univariada, os fatores de risco para sangramento foram:

- a) Idade > 65 anos.
- b) IMC < 25kg/m<sup>2</sup>.
- c) *Clearance* de creatinina < 50mL/min/1,73m<sup>2</sup>.
- d) Doença coronariana sintomática.
- e) Uso de antagonistas da vitamina K previamente ao início de terapia.
- f) Terapia dupla (anticoagulantes + antiagregantes).

Na análise multivariada, apenas a idade e uso de terapia dupla foram preditores de sangramento<sup>28</sup>.

Sabendo que a prevalência de FA na população geral gira em torno de 0,4 a 1% e na população com DRC ao

redor de 13%<sup>29</sup> e que os eventos hemorrágicos parecem ser mais comuns em indivíduos com déficit de função renal, é frequente o dilema do nefrologista diante do custo/benefício da terapia anticoagulante em pacientes dialíticos com FA. Uma visão prática é a utilização do escore CHADS<sup>30</sup> (Quadro 45.2) para a caracterização do benefício e o *Outpatient Bleeding Risk Index* (Quadro 45.3) para o risco, valendo lembrar que talvez o CHADS subestime o risco trombótico em indivíduos com déficit de função renal. O algoritmo apresentado na figura 45.2 é uma sugestão de abordagem nestas situações.

Quadro 45.2 – Escore CHADS.

CHADS	Pontuação
Insuficiência cardíaca	1
Hipertensão	1
Idade ≥ 75 anos	1
Diabetes mellitus	1
Acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório prévio	2

Escore CHADS e risco de AVC isquêmico

Escore CHADS (pontos)	Risco de AVC (% ao ano)
0	1,2-3,0
1	2,0-3,8
2	3,1-5,1
3	4,6-7,3
4	6,3-11,1
5	8,2-17,5
6	10,5-27,4

Quadro 45.3 – Índice de risco de sangramento em pacientes de ambulatório.

<i>Outpatient Bleeding Risk Index</i>	Pontuação
Idade ≥ 65 anos	1
História de AVC (passado ou atual)	1
História de AVC (passado e atual)	2
História de sangramento do trato gastrointestinal	1
Comorbidade (insuficiência renal, infarto agudo do miocárdio recente, anemia grave)	1
Fibrilação atrial	1

<i>Outpatient Bleeding Risk Index</i> e risco hemorrágico	
Pontuação	Risco
0	Baixo
1-2	Moderado
≥ 3	Alto

### PAPEL DOS NOVOS AGENTES ANTITROMBÓTICOS

Atualmente, dois grandes estudos randomizados, introduziram o uso de novos agentes anticoagulantes na prática clínica. O apixabana, um inibidor do fator Xa, testado em população com FA, e o dabigatrana, um inibidor direto da trombina, testado em TEP agudo. O primeiro estudo, desenhado para estudar ausência de inferioridade, demonstrou que o apixabana foi responsável por menores eventos hemorrágicos quando comparado à warfarina, e o segundo, também desenhado para não inferioridade, mostrou que o dabigatrana foi tão efetivo quanto a warfarina na recorrência de sintomas e eventos trombóticos. A aplicabilidade clínica destes dois estudos na população com DRC é limitada, tendo em

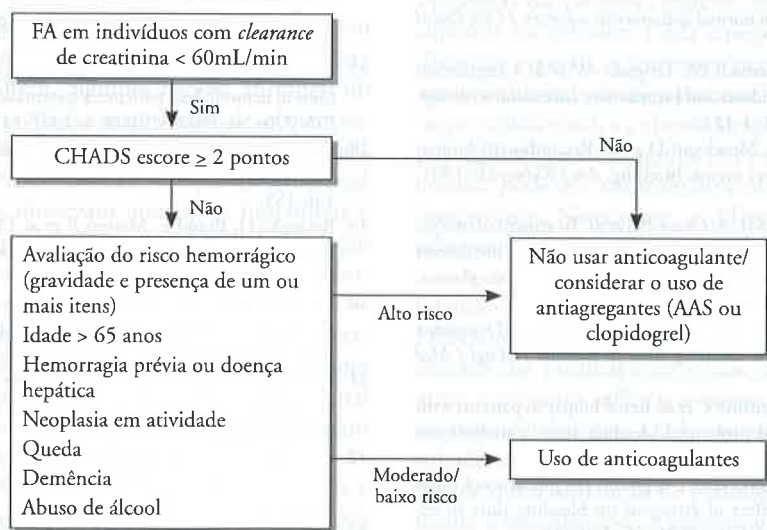


Figura 45.2 – Sugestão para tomada de decisão quanto à anticoagulação em indivíduos com DRC e FA.

vista que ambos excluam de sua metodologia indivíduos com creatinina sérica acima de 2,5mg/dL e clearance abaixo de 30mL/min, respectivamente<sup>32,33</sup>.

## CONCLUSÃO

A principal alteração hemostática na uremia é a disfunção plaquetária gerada por defeitos tanto quantitativos como qualitativos do FvW, GPIIb/IIIa, ADP, FP3 e da interação de tais fatores com outras proteínas da hemostasia secundária como o fibrinogênio. Tendo em vista a complexidade de tal processo, nenhuma intervenção medicamentosa única se mostrou tão eficaz como a resolução do ambiente urêmico.

Por outro lado, a população com doença renal crônica apresenta um fator adicional associado, que é a disfunção endotelial decorrente da uremia, situação tal que está associada a maior potencial de eventos trombóticos e, apesar da crescente incidência destes pacientes, os grandes trabalhos randomizados com impacto nas decisões clínicas excluem tal coorte de sua metodologia, deixando algumas questões não respondidas.

No processo de tomada de decisão diante do uso de antitrombóticos em indivíduos com doença renal crônica, a individualização do risco/benefício da terapia parece ser o melhor caminho, sabendo que idade e o uso de antiagregantes associados a anticoagulantes são fatores de risco importantes para o sangramento nesta população.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1316-1325.
2. Escolar G, Cases A, Bastida E *et al*. Uremic platelets have a functional defect affecting the interaction of von Willebrand factor with glycoprotein IIb-IIIa. *Blood* 1990; 76: 1336-1340.
3. Gawaz MP, Dobos G, Spath M *et al*. Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 36-46.
4. Hassanein AA, McNicol GP, Douglas AS. Relationships between platelet function tests in normal and uremic subjects. *J Clin Pathol* 1970; 23: 402-406.
5. Darlington DN, Kheirabadi BS, Delgado AV *et al*. Coagulation changes to systemic acidosis and bicarbonate correction in swine. *J Trauma* 2011; 71: 1271-1277.
6. Vigano G, Benigni A, Mendogni D *et al*. Recombinant human erythropoietin to correct uremic bleeding. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 44-49.
7. Zwaginga JJ, Ijsseldijk MJ, de Groot PG *et al*. Treatment of uremic anemia with recombinant erythropoietin also reduces the defects in platelet adhesion and aggregation caused by uremic plasma. *Thromb Haemost* 1991; 66: 638-647.
8. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F *et al*. Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 1983; 308: 8-12.
9. Gotti E, Mecca G, Valentino C *et al*. Renal biopsy in patients with acute renal failure and prolonged bleeding time: a preliminary report. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 397-399.
10. Zoja C, Noris M, Corna D *et al*. L-arginine, the precursor of nitric oxide, abolishes the effect of estrogens on bleeding time in experimental uremia. *Lab Invest* 1991; 65: 479-483.
11. Gottsater A, Rendell M, Hulthén UL *et al*. Hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study of effects on coagulation and fibrinolytic factors. *J Intern Med* 2001; 249: 237-246.
12. Livio M, Mannucci PM, Vigano G *et al*. Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 1986; 315: 731-735.
13. Sreedhara R, Itagaki I, Lynn B *et al*. Defective platelet aggregation in uremia is transiently worsened by hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 555-563.
14. Nenci GG, Berrettini M, Agnelli G *et al*. Effect of peritoneal dialysis, haemodialysis and kidney transplantation on blood platelet function. I. Platelet aggregation by ADP and epinephrine. *Nephron* 1979; 23: 287-292.
15. Rabiner SF. The effect of dialysis on platelet function of patients with renal failure. *Ann NY Acad Sci* 1972; 201: 234-242.
16. Stewart JH, Castaldi PA. Uraemic bleeding: a reversible platelet defect corrected by dialysis. *Q J Med* 1967; 36: 409-423.
17. Lindsay RM, Friesen M, Aronstam A *et al*. Improvement of platelet function by increased frequency of hemodialysis. *Clin Nephrol* 1978; 10: 67-70.
18. Brunet P, Gondouin B, Duval-Sabatier A *et al*. Does uremia cause vascular dysfunction? *Kidney Blood Press Res* 2011; 34: 284-290.
19. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 408-412.
20. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C *et al*. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 135-140.
21. Tveit DP, Hypolite IO, Hsieh P *et al*. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1011-1017.
22. Coleman CI, Tuttle LA, Teevan C *et al*. Antiplatelet agents for the prevention of arteriovenous fistula and graft thrombosis: a meta analysis. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1239-1244.
23. Selby R, Geerts W. Prevention of venous thromboembolism: consensus, controversies, and challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 286-292.
24. Thorevska N, moateng-Adjepong Y, Sabahi R *et al*. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. *Chest* 2004; 125: 856-863.
25. Chow SL, Zammit K, West K *et al*. Correlation of antifactor Xa concentrations with renal function in patients on enoxaparin. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 586-590.
26. Fox KA, Mehta SR, Peters R *et al*. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202-1208.
27. Hiremath S, Holden RM, Fergusson D *et al*. Antiplatelet medications in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1347-1355.
28. Lane DA, Kamphuisen PW, Minini P *et al*. Bleeding risk in patients with atrial fibrillation: the AMADEUS study. *Chest* 2011; 140: 146-155.
29. Reinecke H, Brand E, Mesters R *et al*. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 705-711.
30. Gage BF, Waterman AD, Shannon W *et al*. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
31. Dahri K, Loewen P. The risk of bleeding with warfarin: a systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Thromb Haemost* 2007; 98: 980-987.
32. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ *et al*. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
33. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK *et al*. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-2352.



## NEFROPATIAS OBSTRUTIVAS

Andrei Silva

Vicente de Paulo Teixeira

Nestor Schor



## INTRODUÇÃO

A obstrução do fluxo da urina ocorre tanto por alterações funcionais quanto por alterações estruturais do trato urinário, acarretando aumento da pressão hidrostática e configurando o que se denomina de uropatia obstrutiva. Essa obstrução quando não identificada e tratada de maneira adequada pode resultar em danos ao parênquima renal e aparecimento de hidronefrose, isto é, a dilatação da pelve renal e dos cálices proximais à região de obstrução. É importante ressaltar que os termos hidronefrose e uropatia obstrutiva não têm o mesmo significado, já que a dilatação da pelve renal pode ser encontrada sem obstrução e a uropatia obstrutiva pode existir sem hidronefrose.

A obstrução do fluxo urinário pode ocorrer em qualquer região do trato urinário, desde a pelve renal até o meato uretral. Porém, algumas regiões ao longo do trajeto são mais suscetíveis ao processo de obstrução. Exemplos são a junção ureteropélvica (JUP), o cruzamento do ureter com os vasos ilíacos e a junção ureterovesical (JUV). Quando se observam alterações funcionais e histopatológicas do parênquima renal devido à obstrução do fluxo urinário, configura-se, então, a chamada nefropatia obstrutiva.

Embora, na maioria das vezes, o processo seja reversível quando detectado precocemente, pode corresponder a até 4% dos casos de doença renal crônica terminal (DRCT) e ter causas diversas que diferem quanto ao fato de serem congênitas ou adquiridas.

A incidência é bem variada entre as populações e depende principalmente dos fatores sexo e idade. Na América do Norte, por exemplo, a nefropatia obstrutiva é a primeira causa de DRCT em crianças e representa aproximadamente 20% dos transplantes pediátricos<sup>1,2</sup>.

Observa-se frequência maior, porém discreta, no sexo masculino durante a primeira infância. Nos adultos há uma leve predominância no sexo feminino. Isso devido principalmente à compressão externa do ureter por causa da neoplasia pélvica. Nos idosos, a incidência volta a aumentar no sexo masculino, principalmente devido ao aparecimento de doença prostática<sup>3</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO

Pode-se classificar a obstrução do trato urinário em relação a diversos parâmetros, como modo de instalação, tempo de duração, forma de apresentação e localização. Pode ser congênita ou adquirida, aguda ou crônica, unilateral ou bilateral, parcial ou completa, do trato superior ou inferior. Cada categoria apresenta causas distintas e sinais e sintomas sugestivos. A obstrução aguda unilateral superior, por exemplo, pode manifestar-se por cólica renal, e a obstrução aguda unilateral inferior, por síndrome uretral aguda. Por outro lado, a obstrução crônica pode ser assintomática ou apresentar sintomas inespecíficos. No entanto, as diferenças são mais acentuadas quando se considera o modo de instalação.

As obstruções congênitas são originadas de anormalidades ocorridas durante a formação do trato urinário. Diferentemente da doença renal crônica no adulto, a maioria das insuficiências renais crônicas ocorridas durante a primeira infância é consequência de distúrbios no desenvolvimento, sendo em sua grande maioria resultado de nefropatia obstrutiva. Isso ocorre devido ao fato de que a obstrução no período fetal afeta profundamente a morfogênese, a maturação e o crescimento dos rins, causando assim dano permanente no desenvolvimento renal<sup>4</sup>. Entre as causas mais comuns de obstrução congênita do trato urinário estão a obstrução da JUP, da

JUV e das válvulas da uretra posterior. A primeira é a causa mais comum de hidronefrose fetal e durante a primeira infância, embora possa ser encontrada em adultos. Já a obstrução da JUV geralmente resulta em refluxo vesicoureteral. Além disso, podem ser encontradas condições mais raras como válvulas e pólipos ureterais, divertículos uretrais e distúrbios congênitos funcionais da bexiga.

As formas adquiridas devem-se a processos patológicos ou causas iatrogênicas, ambas múltiplas e variadas. Podem ser intrínsecas ou extrínsecas, isto é, intrínseca se a obstrução resulta de processos intraluminais ou intramurais do trato urinário ou extrínseca se está localizada externamente a ele. As causas intrínsecas intraluminais podem ser intra ou extrarrenais. A primeira deriva da formação de cilindros ou cristais dentro dos túbulos renais e suas principais causas são a nefropatia por ácido úrico, o depósito de cristais derivados de drogas e a nefropatia do mieloma múltiplo. Das causas intrínsecas extrarrenais, a nefrolitíase é a mais comum na população masculina jovem, sendo os cálculos de oxalato de cálcio os mais frequentes. Entre outras causas menos comuns estão a necrose papilar, os coágulos sanguíneos e a uretrite cística.

As causas intrínsecas intramurais estão relacionadas à disfunção da micção ou da peristalse do ureter. Geralmente são decorrentes de processos neurológicos, como neuropatia diabética, lesão medular, esclerose múltipla e acidente vascular cerebral (AVC). Além disso, várias drogas com atuação na musculatura lisa do trato urinário também podem resultar em obstrução intramural, sendo as drogas anticolinérgicas as mais relacionadas.

As causas extrínsecas da obstrução do trato urinário geralmente estão relacionadas a massas. Essas podem ser derivadas de processos inflamatórios ou neoplásicos. Neoplasias malignas podem obstruir o trato urinário por extensão direta ou por meio de suas metástases. Entre as neoplasias metastáticas as mais comuns são o adenocarcinoma cervical e o câncer de bexiga.

Acima dos 60 anos de idade, a hiperplasia prostática benigna é responsável pela maioria dos casos de processos obstrutivos na população masculina. Os tumores que invadem o espaço retroperitoneal também podem causar obstrução urinária e aproximadamente 70% dos casos são decorrentes de tumores de cólon, próstata, ovário, útero, e colo uterino. Alguns dos processos inflamatórios que podem resultar em obstrução do trato urinário são a sarcoidose, a tuberculose, a doença granulomatosa crônica da infância e a actinomicose<sup>5</sup>.

### FISIOPATOLOGIA EM MODELOS EXPERIMENTAIS

Diversos modelos experimentais têm sido desenvolvidos para o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na uropatia obstrutiva. Os mais usados são o de obstrução ureteral que pode ser completa ou parcial, reversível ou irreversível, unilateral ou bilateral.

A obstrução experimentalmente criada pode, então, ser manipulada e sua análise permite o estudo de fatores

como tempo de obstrução, gravidade, morte celular, síntese e degradação de citocinas e quimiocinas, fibrose, entre outros.

Vários fatores estão envolvidos nos mecanismos fisiopatológicos da nefropatia obstrutiva, como pressão intratubular aumentada, isquemia local e condições associadas, tais como infecções. Precocemente, instala-se uma reação glomerular mediada por autacóides vasodilatadores e reflexo miogênico direto com diminuição das resistências arteriolas, resultando em aumento do fluxo plasmático renal. Persistindo a obstrução, tais mecanismos são suplantados e observa-se aumento acentuado da resistência da arteriola aferente, resultando na redução do ritmo de filtração glomerular por néfron<sup>6,7</sup>. Além disso, toda a função tubular fica comprometida, com redução substancial da reabsorção de sódio, o que pode resultar na depleção do volume circulante e piora da função renal. A redução de síntese e o transporte de aquaporinas contribuem para defeitos de concentração urinária. Além disso, o transporte de íons de hidrogênio no ducto coletor encontra-se reduzido, bem como a síntese de amônia, o que leva ao defeito da acidificação ou até mesmo ao quadro de acidose tubular renal distal do tipo I. Outro fator importante é a resposta inflamatória que se instala após a obstrução pela síntese e liberação de várias citocinas e quimiocinas que possibilitam o influxo de células inflamatórias, ampliando o processo<sup>8</sup>.

Estudos de obstrução ureteral unilateral (OUU) em coelhos demonstraram a proliferação de fibroblastos do interstício renal e sua transformação em miofibroblastos<sup>9</sup>. Além disso, pesquisas subsequentes mostraram aumento de colágeno tipos I, II, III, IV e fibronectina no espaço intersticial<sup>10</sup>. Desde então, modelos animais têm sido desenvolvidos para elucidar a patogênese da nefropatia obstrutiva, assim como os mecanismos responsáveis pela fibrose renal progressiva<sup>11,12</sup>. Ao contrário dos adultos, nos quais o diabetes e a hipertensão são as maiores causas de insuficiência renal, a obstrução congênita do trato urinário é a mais importante causa de insuficiência renal em crianças e recém-nascidos<sup>13</sup>.

Uma OUU completa inicia rápida sequência de eventos no rim obstruído, levando em 24 horas a uma redução do fluxo sanguíneo renal e redução no ritmo de filtração glomerular<sup>12</sup>. Após alguns dias, observam-se hidronefrose, infiltração inflamatória intersticial (macrófagos) e morte de células tubulares atribuída à apoptose e à necrose. A morte das células tubulares é causada por um grande número de estresses resultantes da OUU, como isquemia, hipóxia, estresse oxidativo e deformação axial causada pela dilatação tubular<sup>14</sup>.

Outro importante fator a ser considerado é o aumento na produção de fatores como TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador beta), TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral) e PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas). Tais fatores contribuem para o recrutamento de células inflamatórias e aceleram o processo de fibrose.

Pelo fato de a maioria dos casos clínicos envolver obstrução parcial, e não obstrução completa, modelos de

OOU parcial têm sido desenvolvidos em ratos e camundongos recém-nascidos<sup>15,16</sup>. Esses modelos têm sido muito úteis no estudo da patogênese da fibrose renal devido à sua lentidão no desenvolvimento das lesões, podendo servir como base para estudos de manipulações terapêuticas.

No caso da ação terapêutica das células-tronco, estudos têm indicado que seu uso pode ser benéfico em diversos casos, inclusive no tratamento de nefropatias obstrutivas. No caso da célula-tronco mesenquimal, já é sabido que uma de suas habilidades é a de migrar para o tecido danificado ou inflamado. Em pesquisas recentes usando células-tronco mesenquimais exógenas no modelo de OOU em ratos, observou-se redução dos níveis de expressão  $\alpha$ -SMA (actina de músculo liso), E-caderina e FSP-1 (proteína específica do fibroblasto), indicando redução no processo de transdiferenciação epiteliomesenquimal. Foram observadas também a redução dos níveis de expressão de moléculas inflamatórias como o TNF- $\alpha$  e redução significativa do depósito de colágeno<sup>17</sup>.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Como anteriormente mencionado, as manifestações clínicas dependem muito das circunstâncias de aparecimento da obstrução. Por exemplo, dor é geralmente referida à obstrução aguda e que resulta em estiramento da cápsula renal ou da parede do sistema coletor onde são encontradas fibras sensoriais do tipo C. A intensidade da dor tem maior relação com a rapidez do aparecimento do que com o grau de distensão. Sendo assim, nas ocasiões em que a obstrução se desenvolve gradualmente, o paciente pode permanecer assintomático. As lesões na pelve renal ou no ureter superior podem manifestar-se como dor no flanco e piorar com a ingestão de grandes quantidades de líquido ou com o uso de diuréticos. A obstrução do ureter inferior pode ser referida no testículo ou lábios vaginais e, no caso de refluxo vesicoureteral, a dor pode irradiar-se para o flanco durante a micção.

O débito urinário não se altera quando a obstrução é unilateral ou parcial. Alternativamente, pode haver variações entre oligúria e poliúria. Entretanto, anúria pode ser observada em caso de obstrução ao nível da bexiga ou uretra e em casos de obstrução de um único rim. Em crianças, a obstrução pode manifestar-se apenas como infecções urinárias de repetição. Em idosos, a queixa de hesitação, diminuição da força do jato, gotejamento pós-micção e sensação de esvaziamento incompleto são características de obstrução de saída da bexiga<sup>18</sup>.

O exame físico de um paciente com obstrução geralmente não é muito rico. Pode-se palpar massa suprapúbica, representando a bexiga distendida, ou em crianças muito pequenas, massa abdominal sugestiva de hidronefrose. Os achados de exames laboratoriais também são poucos. Hematúria microscópica é um achado comum, mas o sedimento urinário é frequentemente inconspícuo, principalmente quando a obstrução é de

longa duração. A proteinúria, quando presente, é discreta, e não ultrapassa 2g/dia. Em caso de deterioração da função renal, os exames se mostrarão compatíveis com o diagnóstico.

### DIAGNÓSTICO

O tempo é de suma importância quando se trata de nefropatia obstrutiva, visto que a recuperação da função renal nessa condição está inversamente relacionada com o grau e a duração da obstrução. Dessa forma, a presteza com que o diagnóstico é feito e a rapidez com que a obstrução é tratada são aspectos essenciais para a eficácia da terapêutica. Uma anamnese cuidadosa e um exame físico completo e bem focado conseguem, frequentemente, indicar a causa da obstrução. Por isso, informações quanto ao tipo e à duração da dor, características do débito urinário, história de infecções urinárias de repetição, principalmente em crianças, e antecedentes de cirurgias pélvicas são de grande relevância na investigação. A verificação dos sinais vitais como pulso, temperatura e pressão arterial podem dar indícios de infecções ou sobrecarga de volume. O estado geral do paciente pode revelar sinais de doença renal crônica como palidez, obnubilação e irritabilidade. À ausculta podem ser encontrados sopros cardíacos, atrito pericárdico, atrito pleural. Embora não seja muito enfatizado, o exame pélvico nas mulheres e o toque retal em todos os pacientes são indispensáveis.

Os exames laboratoriais que devem ser solicitados incluem bioquímica urinária com sedimentoscopia e avaliação hematológica com eletrólitos séricos. O exame de urina pode ser normal em pacientes obstruídos. Inclusive, casos de insuficiência renal com exame de urina inocente podem ser indicio de obstrução. A elevação do pH urinário e a isostenúria apontam para disfunção do néfron distal. Como já mencionado, a proteinúria, quando houver, é pequena. A hematúria isolada sugere neoplasia ou cálculos e, quando esta estiver associada a leucocitúria, bacteriúria, febre e comprometimento do estado geral, pielonefrite aguda.

Há vários exames de imagem disponíveis que podem subsidiar o diagnóstico. A história, o exame físico e os exames iniciais de laboratório geralmente indicarão quais deles são os mais apropriados. Devem-se levar em conta fatores relacionados aos pacientes, tais como risco de contraste iodado em diabéticos, idosos e pacientes com insuficiência renal ou risco à exposição aos raios X para mulheres grávidas. Em geral, a ultrassonografia (US) abdominal é a primeira escolha devido a sua sensibilidade para detecção de hidronefrose, por oferecer segurança ao paciente e por não necessitar de contraste radiográfico. Além disso, a US apresenta facilidade de obtenção, baixo custo e pode ser repetida com frequência. A US pode ainda detectar dilatação dos cálices, tamanho e forma dos rins, diferenciação corticomedular e abscessos perinêfricos. A sensibilidade e especificidade da US para detectar hidronefrose pode chegar a 90%. No entanto,



ela falha em detectar casos iniciais de obstrução ou quando a obstrução cursa sem hidronefrose. Resultados falso-positivos também podem ocorrer em casos de desidratação, cálculos coraliformes e fibrose retroperitoneal. Resultados falso-positivos, por sua vez, podem decorrer de cistos parapelvicos, refluxo vesicoureteral ou alto débito urinário. Vale ainda ressaltar que a US pode apenas sugerir a presença ou a causa da obstrução. Além do mais, ela não define a função renal nem descarta completamente a obstrução. Uma grande vantagem da US encontra-se no seu emprego em tocoginecologia, uma vez que o diagnóstico pré-natal de hidronefrose com posterior conduta pode mudar favoravelmente o curso dos acontecimentos para o paciente<sup>19,20</sup>.

A urografia intravenosa (UGI), antes muito utilizada na investigação de cólica renal, vem caindo cada vez mais em desuso. Isso principalmente por ser um exame invasivo que exige radiação e contraste radiográfico, não sendo aconselhável em grávidas, diabéticos e pacientes com disfunção renal preexistente. Sua acurácia é comprometida em casos de baixo ritmo de filtração glomerular ou obstrução grave. Dessa forma, ela vem sendo substituída gradativamente pela US e pela tomografia computadorizada (TC)<sup>21</sup>.

A TC apresenta grande sensibilidade para detectar o sistema coletor renal dilatado, mesmo sem contraste, e é realizada muito mais rapidamente que a UGI, sendo ainda mais eficiente na detecção de obstrução ureteral por cálculos, inclusive os radiotransparentes. Ela é especialmente sensível para identificar causas extrínsecas de obstrução, tais como fibrose retroperitoneal, hematomas e linfadenopatias e estabelecer causas não urológicas de dor. Por isso, a TC helicoidal não contrastada é considerada, hoje em dia o estudo diagnóstico de escolha para a avaliação do paciente com dor aguda em flanco e suspeita de obstrução, principalmente por urolitíase.

Pelo fato de a ressonância magnética (RM) não usar radiação ionizante e os contrastes empregados não serem nefrotóxicos, ela é uma boa alternativa para crianças, mulheres grávidas e pacientes com insuficiência renal ou transplantados na exploração do trato urinário quando houver suspeita de processo obstrutivo. Entretanto, ela não é superior aos outros exames de imagem e não apresenta vantagens adicionais em relação à combinação da US e TC, além de ser mais cara. É importante ressaltar que a RM não detecta cálculos cálcicos (o *spin* do elemento cálcio não é detectado) e pode induzir raramente fibrose sistêmica nefrogênica. Deve-se assim avaliar cuidadosamente a indicação em pacientes, agudos ou crônicos, com creatinina maior do que 2,5mg/dL (ou melhor em pacientes nos estágios 4 ou 5 de insuficiência renal crônica ou quando ocorrer insuficiência renal aguda) ou na presença de *diabetes mellitus* ou hipertensão arterial, situações comuns nas doenças renais<sup>22</sup>.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O foco principal da conduta terapêutica consiste na pronta eliminação do processo obstrutivo que pode ser

por meio de cirurgia, instrumentação ou medicamentos, seguida do tratamento definitivo de suas causas. O tipo de procedimento a ser adotado deve considerar a localização, o grau e a etiologia da obstrução, a concomitância de doenças e complicações e as condições gerais do paciente. Por outro lado, a urgência da intervenção vai depender do grau de função renal, da presença ou ausência de infecção e do risco do procedimento<sup>23</sup>. A presença de infecção deve ser considerada emergência, pelo risco de sepse, requerendo a desobstrução imediata e a introdução de antibioticoterapia adequada. Insuficiência renal aguda em decorrência de obstrução bilateral ou obstrução em rim único também deve ser considerada emergência.

Crianças que apresentaram diagnóstico pré-natal de hidronefrose e que é confirmado depois do nascimento devem receber antibioticoterapia profilática até que a conduta adequada seja determinada após avaliações posteriores<sup>24</sup>. O melhor entendimento da fisiopatologia e da história natural das obstruções congênitas do trato urinário e o aperfeiçoamento de instrumentos e técnicas cirúrgicas ocorridos recentemente possibilitam intervenções cirúrgicas precoces e, assim, favorecem substancialmente o desfecho dos casos. Procedimentos como uretrocistografia miccional e renografia com DTPA sob diurético para mensurar a função renal diferencial podem ser necessários para a tomada de conduta.

No caso de cálculos, que são a causa mais comum de obstrução unilateral, a conduta inicial pode ser conservadora com analgésicos e aumento do fluxo urinário pela infusão ou ingestão de líquidos. Recentemente, sugere-se a utilização de drogas bloqueadoras alfa-adrenérgicas (entre elas a tansulosina) que, por seus efeitos dilatadores do ureter e trígono vesical, facilitam a eliminação de cálculos ureterovesicais. Entretanto, a maioria dos cálculos menores que 6mm é eliminada espontaneamente. Por outro lado, a obstrução prolongada, dor incontrolável ou infecção urinária exigem pronta intervenção. Os procedimentos mais utilizados para lidar com essa situação são a litotripsia extracorporal por ondas de choque (LECO) e a ureterosopia com fragmentação do cálculo por litotripsia a *laser*. Vale ressaltar que ambos os procedimentos podem requerer colocação de *stent* (nas JUP ou JUV) ou cateteres de longa duração (duplo J), mas não são obrigatórios<sup>25</sup>. Em algumas ocasiões, pode ser necessário nefrostomia percutânea para a retirada do cálculo. As obstruções ureterais extrínsecas ou intramurais podem ser aliviadas com implantação de *stent* ureteral ou cateteres do tipo duplo J por meio de cistoscopia.

Obstruções infravesicais são facilmente manipuladas por cateterização uretral. Em casos de hipertrofia prostática benigna, existe, atualmente, tendência de conduzir de forma conservadora os casos em que há poucos sintomas, ausência de infecção e cujos valores de PSA sérico e volume prostático sejam reduzidos, além do volume pós-miccional estável<sup>26</sup>. Se necessário, procedimentos como a ressecção prostática transuretral ou ablação a *laser* podem ser usados como tratamento definitivo.

Deve-se observar que em pacientes obstruídos pode ocorrer diurese pós-obstrutiva, que pode ser significante,

seguida aos procedimentos de desobstrução, e que pode resultar em espoliação de eletrólitos como sódio, potássio, fosfato e cátions divalentes, podendo comprometer o desfecho do paciente. Geralmente ela se instala quando se trata de obstrução bilateral ou unilateral em rim único, pois, em obstruções unilaterais, o rim contralateral tende a contrabalançar a natriurese e diurese resultante da desobstrução. Ela geralmente é autolimitada com duração variável, podendo levar dias ou semanas para a recuperação ou, em casos mais raros, meses. O tratamento dessa condição visa, principalmente, evitar a depleção volumétrica e o desequilíbrio eletrolítico.

Como já mencionado, grande parte das obstruções é corrigível. Porém o prognóstico de recuperação da função renal vai depender primariamente da extensão e duração do processo obstrutivo. Obviamente que outros fatores como doenças concomitantes e presença de infecção urinária vão também influenciar o desfecho. Como ainda não dispomos de marcadores para prever o prognóstico, o seguimento da função renal é aconselhado nos primeiros meses pós-tratamento. A busca por biomarcadores que possam funcionar como índice de lesão renal e prever a recuperação renal está avançada e em futuro próximo deveremos contar com mais essa possibilidade no manejo das lesões obstrutivas<sup>27</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feest T. Epidemiology and causes of chronic renal failure. *Medicine (B Aires)* 2003; 31: 49-52.
2. Benfield MR, McDonald RA, Bartosh *et al.* Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 321-335.
3. Burnett AL, Wein AJ. Benign prostatic hyperplasia in primary care: what you need to know. *J Urol* 2006; 175 (3Pt2): S19-S24.
4. Thomas DF. Prenatal diagnosis: does it alter outcome? *Prenat Diagn* 2001; 21: 1004-1011.
5. Frokiaer J, Zeidel ML. Urinary tract obstruction. In Brenner BM (ed). *Brenner & Rector's The Kidney*, Saunders, Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 1239-1264.
6. Mustonen S, Ala-Houhal, Tammela TL. Proteinuria and renal function during and after acute urinary retention. *J Urol* 1999; 161: 1781-1784.
7. Harris RH, Gill JM. Changes in glomerular filtration rate during complete ureteral obstruction in rats. *Kidney Int* 1981; 19: 603-608.
8. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F861-F875.
9. Nagle RB, Bulger RE, Cutler RE *et al.* Unilateral obstructive nephropathy in the rabbit: Early morphologic, physiologic, and histochemical changes. *Lab Invest* 1973; 28: 456-467.
10. Sharma AK, Mauer SM, Kym Y *et al.* Interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int* 1993; 44: 774-788.
11. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol* 2002; 283: F861-F875.
12. Vaughan ED, Marion D, Poppas DP *et al.* Pathophysiology of unilateral ureteral obstruction: studies from Charlottesville to New York. *J Urol* 2004; 172: 2563-2569.
13. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L *et al.* Chronic renal insufficiency in children: the 2001 annual report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 796-804.
14. Docherty NG, O'Sullivan OE, Healy DA *et al.* Evidence that inhibition of tubular cells apoptosis protects against renal damage and development of fibrosis following ureteric obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F4-F13.
15. Thornhill BA, Burt LA, Chen C *et al.* Variable chronic partial ureteral obstruction in neonatal rat: a new model of ureteropelvic junction obstruction. *Kidney Int* 2005; 67: 42-52.
16. Thornhill BA, Forbes MS, Marcinko ES *et al.* Glomerulotubular disconnection in neonatal mice after relief of partial ureteral obstruction. *Kidney Int* 2007; 72: 1103-1112.
17. Anasuma H, Vanderbrink BA, Meldrum KK *et al.* Arterially delivered mesenchymal stem cells prevent obstruction-induced renal fibrosis. *J Surg Res* 2011; 168: e51-e59.
18. Chute CG, Panser LA, Girman CJ *et al.* The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993; 150: 85-89.
19. Noble VE, Brown DF. Renal ultrasound. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22: 641-659.
20. Becker A, Baum M. Obstructive uropathy. *Early Hum Dev* 2006; 82: 15-22.
21. Koelliker SL, Cronan JJ. Acute urinary tract obstruction. Imaging update. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 571-582.
22. Perazella MA. Current status of gadolinium toxicity in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 461-469.
23. Chevalier RL, Klahr S. Therapeutic approaches in obstructive uropathy. *Semin Nephrol* 1998; 18: 652-658.
24. Roth JA, Diamond DA. Prenatal hydronephrosis. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 138-141.
25. Haleblan G, Kijvikai K, de la Rosette J, Preminger G. Ureteral stenting and urinary stone management: a systematic review. *J Urol* 2008; 179: 424-430.
26. Wiygul J, Babayan RK. Watchful waiting in benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2009; 19: 3-6.
27. Decramer S, Wittke S, Mischak H *et al.* Predicting the clinical outcome of congenital unilateral ureteropelvic junction obstruction in newborn by urinary proteome analysis. *Nat Med* 2006; 12: 398-400.

## MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA AVANÇADA

Omar Lupi da Rosa Santos

Priscilla Cardim Fernandes

Omar da Rosa Santos



### CONSIDERAÇÕES GERAIS

A descrição clássica, na metade do século passado, indicava a pele pálida, seca, amarelo-escura (atribuída à retenção do urobilinogênio), acompanhada de prurido e do depósito de cristais de ureia, principalmente em face, tórax e pescoço, configurando a neve urêmica. Eram descritas as urêmides, erupções de dois tipos: umas eritematosas papulares, vesiculares, penfigoides ou hemorrágicas, e outras pruriginosas, urticarianas, eczematoídes ou liqueniformes, podendo instalar-se púrpura<sup>1</sup>.

Atualmente<sup>2</sup>, em decorrência da aplicação dos métodos dialíticos, prevalece ainda a hiperpigmentação cutânea, e as manifestações relacionam-se com a gravidade e a duração da uremia. Na doença renal crônica avançada (DRCA) incidem manifestações de envelhecimento cutâneo, tais como o encarquilhamento da pele, a ceratose actínica e a púrpura, em um cenário que inclui as buloses, a xerose, a ictiose, as alterações ungueais e as dermatoses perfurantes, além da infrequente fibrose nefrogênica sistêmica.

As alterações cutaneomucosas verificam-se em mais da metade dos doentes com DRCA<sup>3</sup>. A anemia, a retenção de pigmentos lipossolúveis na derme e no tecido subcutâneo, os depósitos de hemossiderina, a fotoexposição, a elastose e as equimoses por disfunção plaquetária conjugam-se para produzir tais achados.

*Grosso modo*, podemos listar manifestações cutâneas não específicas e manifestações específicas. As manifestações inespecíficas na DRCA relacionam-se principalmente às alterações na coloração. Palidez cutaneomucosa atribuída ao déficit da eritropoietina<sup>3,4</sup> é universal. A pele amarelada, decorrente da retenção de urobilinogênio e carotenoides, pode sugerir falsa icterícia. A tonalidade

marrom acinzentada, decorrente dos depósitos de hemossiderina, pode ser observada na pele com aspecto céreo e infiltrado<sup>3-5</sup>. A hiperpigmentação generalizada ou associada à fotoexposição costuma estar vinculada à elastose. A púrpura e as equimoses, por disfunção plaquetária, são frequentes, vinculadas à retenção de toxinas urêmicas. Víbices e petéquias, por traumatismo ou prurido, são também comuns. É importante mencionar que a amiloidose acelera a presença das manifestações purpúricas<sup>5,6</sup>. Além das alterações na coloração da pele, entre 50 e 85% dos pacientes exibem xerose, principalmente antes do início do tratamento dialítico<sup>3</sup>, costumando associar-se com prurido, manifestações que podem ceder após o transplante renal; a xerose tem sido atribuída à depleção de volume circulante pela poliúria e à disfunção das glândulas sudoríparas écrinas<sup>6</sup>.

A pele seca da xerose urêmica costuma ser associada com modificação do turgor cutâneo ligado à elastose que se instala, decorrendo aumento da extensibilidade da pele, devido à fragmentação da elastina, à atrofia das glândulas sebáceas e sudoríparas<sup>3,4</sup>, com diminuição da transpiração, atrofia das glândulas sebáceas e da parte secretora das sudoríparas. Em casos graves, a pele adquire o aspecto ictiosiforme<sup>3-5</sup>. Usual é o prurido.

O prurido urêmico, embora hoje menos comum, decorrente do uso de membranas biocompatíveis no tratamento dialítico, é ainda observado em até a metade dos doentes com DRCA sob tratamento. Decorrem escoriações e infecções secundárias, eventualmente prurido nodular. Numerosos fatores têm sido implicados na gênese do prurido: paratormônio, íons divalentes (Ca, PO<sub>4</sub>, Mg), histamina, serotonina, receptores  $\mu$ -opioides na derme e nos linfócitos, estado inflamatório sistêmico



etc. A hipótese opioide propõe que a ativação do sistema K-opioide por um agonista dos receptores é capaz de reduzir o prurido. A hipótese inflamatória argui que os efeitos benéficos da radiação ultravioleta B atenuam o desenvolvimento de linfócitos Th1 a favor dos Th2; os marcadores sorológicos de inflamação (PCR e interleucina-6) aumentados na DRCA socorrem tal interpretação<sup>2</sup>.

A neve urêmica, antes usual, é hoje verificada em pequena porcentagem de doentes com DRCA<sup>7</sup>; decorre de ureia excretada com o suor provocando um depósito branco na superfície cutânea.

As modificações nas unhas são também enumeradas entre as manifestações inespecíficas. O crescimento lento das unhas, em geral requerendo seis meses para as mãos e 12 para os pés, permite estimar, no tempo, a época da instalação dos distúrbios metabólicos na uremia<sup>3,4</sup>. A onicopatia mais típica é a unha meio-a-meio (*half-and-half*), que se verifica em cerca de 20% dos casos; caracteriza-se por descoloração de tom róseo ou marrom na extremidade ungueal, provavelmente devido à elevação do hormônio de estimulação melanocítica. Outras onicopatias podem ser detectadas, como, o espessamento da lâmina ungueal; a onicosquiza, caracterizada pela fragmentação distal; a onicomadese, com espessamento da lâmina ungueal; a onicorrexe, a ceratose subungueal etc. O diagnóstico diferencial deve ser estabelecido com as onicomicoses, principalmente pelo *Tricophyton rubrum*, e com as alterações ungueais da psoríase, do lúpus, do líquen plano etc.

As manifestações cutâneas específicas na DRCA compartilham características semelhantes àquelas das dermatoses perfurantes primárias.

A doença de Kyrle, descrita em jovens afro-americanos com *diabetes mellitus*<sup>3</sup> instala-se nas nádegas e nas extremidades; caracteriza-se por pápulas que podem coalescer em placas, foliculares ou extrafoliculares, arranjando-se linearmente.

A colagenose perfurante reativa – genodermatose de caráter autossômico<sup>8,9</sup> – apresenta-se na infância, ligada a traumatismo, foliculites e exposição ao frio; assemelha-se às formas adquiridas, do adulto, que ocorrem na DRCA; costuma ter início com pápula de tonalidade rósea ou marrom com aspecto ceratótico, umbilicado, nodular ou verrucoso, pruriginosa; o fenômeno de Köbner está presente. Pode ocorrer involução espontânea, ao passo que novas lesões se instalam.

Merecem consideração especial as alterações calcificantes na pele na DRCA.

A calcificação metastática decorre de precipitação de sais de  $PO_4$  e Ca no bojo do hiperparatireoidismo secundário. A calcinose cutânea, ou calcificação nodular benigna, caracteriza-se por depósitos em pápulas, nódulos ou placas, nas regiões periarticulares e polpas digitais onde estabelecem lesões dolorosas. A principal lesão cutânea é a da calcifilaxia<sup>10-13</sup>.

Trata-se de arteriopatía urêmica calcificante de grave natureza que provoca isquemia e infarto dos tecidos a montante. Costuma verificar-se diante de elevados

produtos cálcio x fósforo e elevados níveis de fosfatase alcalina, parecendo que o alto conteúdo de cálcio na pele a favorece.

Frequentemente, é precipitada por episódios traumáticos cutâneos ou de hipotensão arterial; estabelecem-se zonas de necrose de derme, do tecido subcutâneo e, mais raramente, muscular, exibindo livedo reticular ou violáceo, seguido de nódulos subcutâneos dolorosos (principalmente em nádegas e extremidades superiores) em regiões adiposas, progredindo para escaras; pode instalar-se em extremidades inferiores. Preservam-se os pulsos periféricos distalmente. Infartos no sistema nervoso central, miocárdio e intestinos podem ocorrer concomitantemente<sup>13,14</sup>.

O sexo feminino, a etnia caucasiana, a obesidade, o diabetes e o uso de anticoagulantes, bem como a hipalbumemia, o uso de derivados da vitamina D e altas doses de cálcio e de sais de ferro têm sido mencionados como fatores de risco para calcifilaxia<sup>12,15</sup>. O hiperparatireoidismo com desarranjo do produto  $Ca \times PO_4$  jaz na patogênese, bem como a expressão ou a ativação insuficiente de inibidores da calcificação (proteína matricial GLA, osteoprotegerina, pirofosfato, fetuína-A).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com as vasculites sistêmicas, a doença vascular periférica, o ateroembolismo, a crioglobulinemia, o pioderma gangrenoso, a oxalose e a necrose induzida por warfarina<sup>2,15</sup>.

A realização de biópsia não se recomenda pela potencial de ulceração. Os dados histopatológicos, quando disponíveis, incluem úlcera epidérmica, necrose dérmica e calcificação mural com hiperplasia intimal de artérias de médio calibre na derme e tecido subcutâneo. Empregam-se a saturação transcutânea de  $O_2$  e a cintilografia óssea como auxiliares no diagnóstico. Atualmente, a incidência atinge 4% por paciente ano e o prognóstico é mau<sup>16</sup> com relação a outros pacientes em DRCA sob diálise, restando ser comprovada a eficácia do uso de tiosulfato de sódio, potente antioxidante e quelante de cálcio<sup>17</sup>, usado ao final das sessões de diálise. Deve ser dito que, com frequência, os casos de calcifilaxia não configuram lesões ulcerativas<sup>14</sup>.

As buloses constituem outras lesões específicas na DRCA. Destacam-se a porfiria cutânea tarda e a pseudoporfiria que, em conjunto, afetam entre 1 e 9% dos doentes<sup>4</sup>.

A porfiria cutânea tarda trata-se de deficiência da uroporfobilinogênio III descarboxilase, esporádica (I) ou hereditária (II); na forma I a enzima é deficiente apenas no fígado; ocorre ao redor de 5% na DRCA<sup>18</sup>, dando-se também no alcoolismo, uso de estrógenos, ferro e vírus<sup>19-21</sup>. Surgem vesículas e bolhas nas mãos, antebraços, face e, eventualmente, pés, seguindo-se erosões e crostas. Há fragilidade cutânea, hipopigmentação após a exposição ao sol, sufusões hemorrágicas, placas esclerodermiformes e hipertrícore. Cursam hipersideremia, depósito hepático de ferro e elevação da uroporfirina no plasma. O exame histopatológico<sup>19-21</sup> mostra vesículas subepidérmicas com pouco infiltrado inflamatório, com base irregular e epiderme festonada ou ausente, depósitos de IgG

e C3 de aspecto granular na junção dermoepidérmica. A retirada dos agentes precipitadores, a diálise de alto fluxo com dialisador de polisulfona, quelantes de ferro e pequenas flebotomias são utilizados.

A pseudoporfiria foi designada em doentes com lesões semelhantes à porfiria cutânea tardia sem elevação das porfirinas no plasma; contudo, alguns doentes sob diálise exibem lesões cutâneas indistinguíveis, que curam deixando áreas hipopigmentadas; alguns exibem elevação das porfirinas plasmáticas, embora sem os distúrbios metabólicos clássicos das porfirias. Trata-se de porfiria da diálise, na qual, em geral, a proteção contra o sol é a única prevenção.

No tratamento de ambas<sup>19,22</sup> indica-se filtro solar de amplo espectro contra a radiação ultravioleta, à base de óxido de zinco ou de titânio; álcool e estrógenos são prescritos. As pequenas flebotomias com o uso de eritropoietina costumam mobilizar as reservas hepáticas de ferro. A desferreoxamina tem sido utilizada com reservas por períodos limitados e a cloroquina não se mostra aplicável devido à insuficiência renal.

A fibrose sistêmica nefrogênica, primeiro denominada dermatopatia fibrogênica nefrogênica ou dermatopatia fibrótica urêmica, trata-se de uma alteração *escleroderma-like* que atinge derme, tecido subcutâneo, fáscia, músculos estriados, pulmões e coração. A lesão é de pele adelgada, hiperpigmentada, com pápulas discretas e nódulos, que iniciam nas extremidades e caminham para o tronco poupando a face; descrevem-se prurido, queimação e pápulas amarelas nas palmas das mãos e esclera. São lesões simétricas com edemas das mãos e dos pés, por vezes acompanhadas de bolhas, inicialmente eritematosas que coalesçam em placas de tonalidade marrom de aspecto *peau d'orange*, com bordas de aspecto amebóide. A pele torna-se espessa e endurecida e as contraturas articulares instalam-se, confinando rapidamente os pacientes à cadeira de rodas<sup>24-26</sup>.

O diagnóstico confirma-se pelo exame histopatológico e as lesões são identificadas pela fluordesoxiglicose F<sup>18</sup>. Trata-se de enfermidade rara na qual se reconhece o desenvolvimento provocado pela utilização de gadolínio em exames de imagens prévios. O gadolínio é tóxico, e quelatos formam complexos estáveis que o tornam inócuo após os exames para investigar a filtração glomerular. Contudo, em alguns casos ocorre a ativação de fibrócitos gerando a enfermidade, que foi reconhecida em 1997 e identificada em mais de 200 indivíduos em numerosos centros nos seis primeiros anos<sup>2</sup>. Alguns outros fatores podem estabelecer risco: cirurgia vascular recente, trombose venosa, hiperfosfatemia e altas doses de eritropoietina. É possível que inibidores da enzima conversora de angiotensina detenham papel protetor. O aumento do uso da ressonância magnética nuclear na investigação clínica nas nefropatias poderá acelerar o problema. No grupo que estudamos, adiante, não foram aumentados casos entre 136 pacientes, talvez pela dificuldade de os doentes terem acesso a tal exame na sua investigação. Recomenda-se não ser usado o método na presença de filtração glomerular inferior a 30mL/min.

Particular atenção cabe dedicar à amiloidose. Doença designada por Virchow que, aplicando técnicas de coloração do amido, identificou infiltrados homogêneos hepáticos azul-violeta, amiloides. A verificação de que se tratava de depósitos de natureza proteica não modificou, contudo, a denominação original.

Numerosas são hoje as condições clínicas devido à amiloidose. Rins e pele, por sua extensa vascularização, são locais frequentemente envolvidos. Há cerca de meio século, estudos ultramicroscópicos de Cohen e Calkins<sup>27</sup> mostraram fibras rígidas e não ramificadas na constituição do amiloide que, coradas pelo vermelho-Congo, exibem birrefringência esverdeada quando observadas à luz polarizada. A agregação das fibrilas amiloides indica protofilamentos com estrutura  $\beta$ -pregueada<sup>28</sup> resistente à digestão enzimática; a estrutura consiste de várias lâminas sobrepostas e dobradas sobre si, ligando-se por pontes de hidrogênio.

As fibrilas exibem estrutura secundária semelhante, configuração  $\beta$ -pregueada e detêm ultraestrutura peculiar, contendo pentaxina, amiloide P sérico e glicosaminoglicanos, embora possam ocorrer depósitos, cerebrais e renais, que carecem da morfologia fibrilar típica<sup>29</sup>.

Numerosas são as enfermidades amiloides e sua classificação é complexa, acrescida frequentemente pela identificação de novas proteínas participantes. A lista com várias naturezas de proteínas amiloides e seus precursores é oferecida por Cervante e Pinheiro<sup>30</sup>.

Na patogênese comum das amiloidoses, diversos são os fatores que respondem pelas proteínas "mal dobradas": a propensão intrínseca da proteína, as concentrações elevadas duradouramente, remodelamento proteolítico, substituição de aminoácidos na proteína original, condições locais de temperatura, estresse oxidativo, saturação, pH, interação com as matrizes etc.

A classificação pelo quadro clínico inclui as amiloidoses sistêmicas, quando o amiloide é produzido à distância, e as formas localizadas, entre elas a cutânea<sup>31</sup>.

As amiloidoses sistêmicas aglomeram três categorias principais: 1. amiloidose AA, que torna o curso em doenças inflamatórias crônicas (doença reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, doença de Behçet, síndrome de Reiter, doença de Still do adulto, doença de Crohn, etc.); 2. doenças infecciosas crônicas (tuberculose, osteomielite, hanseníase, bronquiectasias, escaras de decúbito, doença de Whipple, piolonefrite); e 3. doenças neoplásicas (carcinoma renal, hepatoma, doença de Hodgkin etc.) e hereditárias, como a febre familiar do Mediterrâneo.

A substância amiloide AA é sintetizada no fígado, menos em macrófagos, células musculares lisas e sinóvias; condições locais e genéticas (genes SAA1 e SAA2) determinam o depósito tecidual, que se dá em cerca de 5% dos casos de doença reumatoide. No caso das amiloidoses hereditárias, merece destaque a febre familiar do Mediterrâneo, que é prevenível e tratável com a colchicina; outros tipos, como aqueles associados ao receptor do TNF e à síndrome de Muckle Wells também depositam o amiloide AA. Amiloidose AL refere-se à amiloido-

## OBSERVAÇÕES CLÍNICAS

se primária, incluindo aí aquelas vinculadas ao mieloma múltiplo, embora esta possa ser considerada reativa. A substância amiloide AL advém de um clone de células plasmáticas, constituindo-se, em geral, de cadeias leves monoclonais. O mieloma múltiplo e outras alterações neoplásicas de células B e a amiloidose AL coexistem de 10 a 30%; a relação das cadeias  $\kappa/\lambda$  permanece em torno de um terço estando as cadeias  $\lambda$  predispostas a estabelecer o  $\beta$ -pregueamento. Em geral, são envolvidos rins (40%), coração (25%), tubo digestório e nervos periféricos. O diagnóstico faz-se por biópsia tecidual (gordura, rim, língua, medula óssea, reto) e o tipo de amiloide é investigado por eletroforese e imunofixação de proteínas séricas e urinárias. A imuno-histoquímica dos tecidos, conforme o tipo de cadeias envolvidas, e a cintilografia com  $I^{125}$  SAP identificam os depósitos na medula óssea<sup>29,30,32,33</sup>.

As amiloidoses localizadas ocorrem sem o envolvimento sistêmico. Na doença de Alzheimer, ocorre o depósito de proteína  $\beta$ -amilóide (AB) nas paredes vasculares e placas neurais; na amiloidose derivada de hormônios polipeptídicos instalam-se depósitos amiloides nos tumores e tecidos produtores de tais hormônios (prolactinoma, carcinoma medular da tireoide, insulinoma); na doença de Creutzfeldt-Jakob a proteína precursora (prions) promove depósito cerebral.

O tratamento da amiloidose foi bem analisado recentemente<sup>30</sup> nesta série. Existem numerosas formas raras de amiloidose, muitas envolvendo o acometimento renal, entre elas as formas do tipo Ostertag, e as poucas relacionadas a mutações, da transtiretina, da lisozima, de apolipoproteínas e do fibrinogênio.

No âmbito das enfermidades renais, deve ser destacado um tipo especial de amiloidose, relacionado com a hemodiálise regular, decorrente do depósito de  $\beta_2$ -microglobulina. Identificada na década 1970, a  $\beta_2$ M, cadeia leve do MHC-1, é produzida predominantemente pelos linfócitos e liga-se à cadeia pesada da hélice  $\alpha$  na molécula da MHC-1 na superfície celular, de onde se desprende para depositar. A amiloidose da diálise chegou a ser encontrada em estudo *post-mortem* em até 100%, dialisado por mais de 13 anos<sup>34,36</sup>; no entanto são estudos realizados em época em que a qualidade dos dialisadores e os cuidados com a purificação da água eram menores, e estes parecem ser os determinantes principais de indução de amiloidose. Os pacientes que receberam diálise contra solução contendo bicarbonato e com osmose reversa exibem a condição em baixa porcentagem<sup>36a</sup>. Clinicamente, costuma instalar-se depois de vários anos sob hemodiálise; periartrite de ombro, síndrome do túnel do carpo e fraturas patológicas, além de amiloidomas glúteos e acometimento do tubo digestório e vascular; mais raramente envolvem-se pulmão e coração; pode dar-se o depósito subcutâneo e cutâneo sob a forma nodular<sup>35</sup>. Araujo *et al*<sup>33</sup> oferecem esquema que envolve monócitos/macrófagos, células sinoviais, osteoblastos e osteoclastos na cena de mediadores inflamatórios, que redundam em desnaturação do colágeno, reabsorção e inibição de formação óssea, que responde por cistos ósseos e lesões radiolúcidas.

Foram examinados 136 pacientes oriundos de três unidades de diálise do Rio de Janeiro<sup>37</sup>, depois das providências convenientes. Os doentes foram submetidos a questionário específico e a rigoroso exame dermatológico. O grupo incluiu pacientes adultos sob tratamento dialítico regular, excluindo doentes sob diálise peritoneal e indivíduos previamente submetidos a transplante renal.

A população incluiu 83 homens e 53 mulheres; predominaram os negros (39%), seguindo-se os pardos (35%) e os brancos (26%). A média das idades foi de 58 anos. A média do tempo de curso da nefropatia foi de 13 anos, e o tempo de duração da hemodiálise, de 5 a 276 meses (na média 49 meses).

As manifestações cutâneas no grupo prevaleceram em 93,6%.

A xerose cutânea (Fig. 47.1) foi observada em 77,9%, sempre acompanhada de xerodermia. O prurido foi referido em 43,3% dos pacientes. As lesões purpúricas foram observadas em 12% (equimoses sobre petéquias e víbices). As alterações de pigmentação cutânea (hiper/hipo) foram verificadas em 37,5%, principalmente a hiperpigmentação nas áreas expostas ao sol.

A fotossensibilidade acompanhada de hipertricose foi observada em 7%, acompanhada de vesículas ou bolhas em 4%, algumas horas após a exposição ao sol.

Em quase 40% prevaleceram alterações ungueais, principalmente as unhas de Terry (22%) (Fig. 47.2) e as *half-and-half* (7,3%) (Fig. 47.3).

Petéquias (21,3%) e equimoses (16%) (Fig. 47.4) foram observadas. Um paciente exibiu calcifilaxia com lesões ulceronecroticas de membros inferiores (Fig. 47.5). Outro paciente sofria de amiloidose reativa à hanseníase e tinha notável envolvimento de pele (Fig. 47.6).



Figura 47.1 – Xerodermia cutânea.



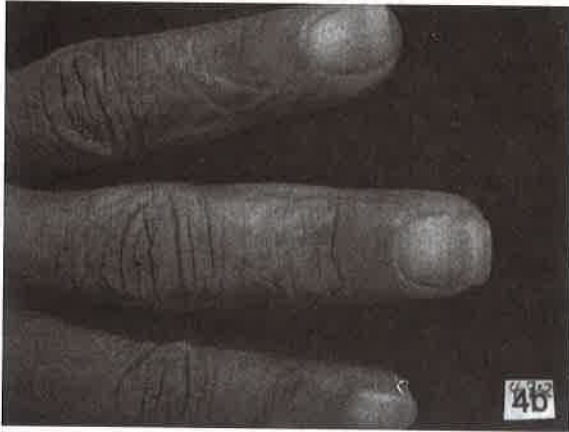


Figura 47.2 – Unhas de Terry.



Figura 47.3 – Unhas *half-end-half*.

A xerose constituiu a observação mais frequente, especialmente entre os pacientes dialisados há poucos meses. Não houve correlação com os níveis de escórias nitrogenadas e costuma desvanecer após o transplante renal. O mecanismo responsável é pouco conhecido, parecendo estar ligado à disfunção das glândulas écrinas e sebáceas, bem como à depleção do volume líquido corporal<sup>(6,38,39)</sup>. Em nossa observação, foi a principal verificação (quase



Figura 47.4 – Petéquias e equimoses.



Figura 47.5 – Calcifilaxia.

80%), sendo que 60% já a exibiam antes de iniciar a hemodiálise e 60% a teve acentuada após o procedimento. Foi observada principalmente nas superfícies extensoras de antebraços, pernas e mãos. Indica o uso de emolientes e lubrificantes para contornar a questão e prevenir o prurido.

O prurido (43,3%) esteve presente com frequência elevada, sendo que 21% apresentou prurido de idêntica gravidade antes e depois do início da diálise. A etiologia

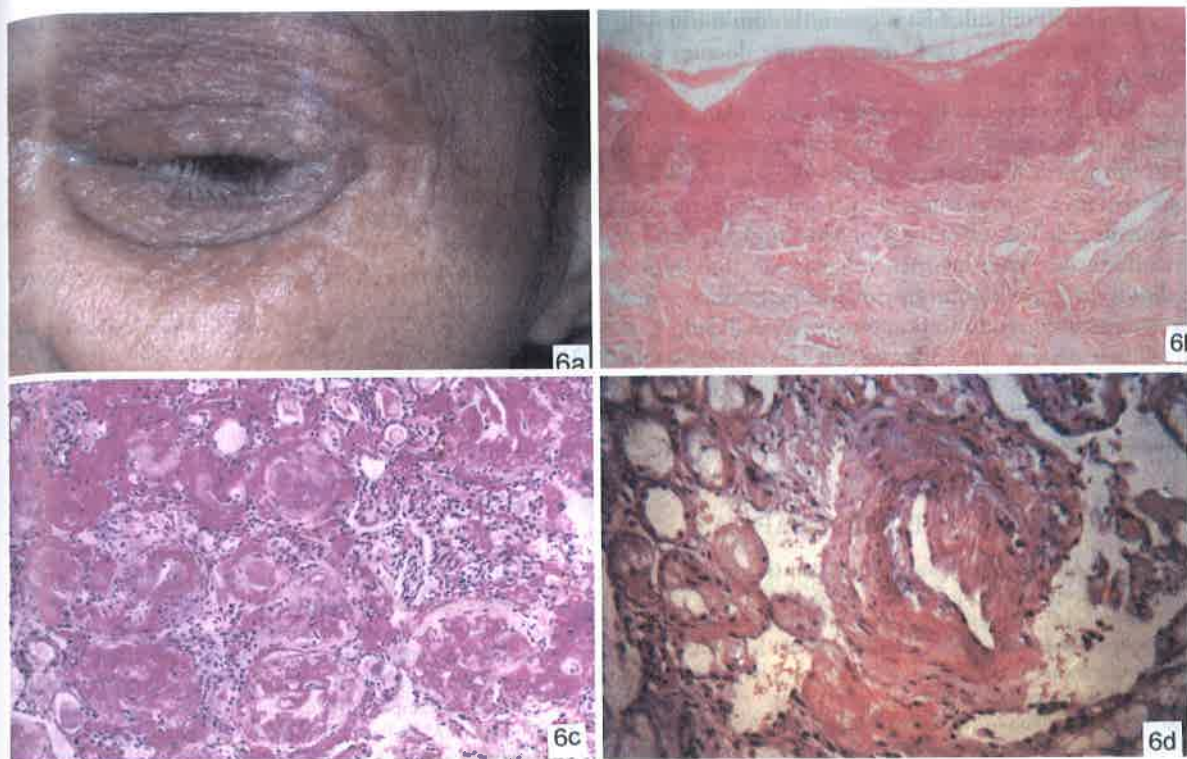


Figura 47.6 – Amiloidose reativa à hanseníase, tipo AA.

do prurido é multifatorial<sup>3,4,40</sup>; o hiperparatireoidismo secundário, a xerose, a elevação sérica de íons divalentes e alumínio, a histamina e a proliferação de nervos sensoriais enolase-positiva, mais a anemia e a hipervitaminose A combinam-se na produção do prurido. O uso de radiações ultravioleta e, principalmente empregando a técnica *narrow band* na faixa de 315nm, tem aplicação, provavelmente suprimindo a ação da histamina ou liberando fatores antiprurido, assim como reduzindo os níveis epidérmicos de vitamina A<sup>4,40</sup>. A colestiramina e o antagonista opioide naltrexona são opções terapêuticas de valor indeterminado<sup>3-6,38,40</sup>. O uso de gabapentina, apesar dos efeitos colaterais, pode ser útil. Outras opções têm sido indicadas, como antagonistas 5-hidroxitriptamina, imunomoduladores e imunossupressores, ácidos graxos essenciais de cadeia longa, capsaicina e carvão por via oral<sup>2</sup>, nenhuma de valor comprovado.

As equimoses (12%) decorrem de defeito na hemostasia e do aumento da fragilidade vascular, das alterações funcionais das plaquetas e do uso continuado de heparina<sup>6,38,41</sup>. Importa mencionar a média das idades dos pacientes (58 anos), faixa etária em que mesmo dos indivíduos saudáveis, principalmente caucasianos, ocorre fragmentação elástica perivascular na pele, facilitando equimoses. Contudo, as equimoses podem decorrer de outras razões, entre elas o substrato amiloide<sup>42,43</sup>, que pode depender de amiloidose da diálise ou da enfermidade base, como no caso indicado na figura 47.6 (amiloidose reativa à hanseníase, principalmente do tipo AA).

A palidez cutaneomucosa decorre da anemia, encontrada em 42,6% dos casos. A hiperpigmentação (37,5%) e a coloração amarelada, predominando a hiperpigmentação nas áreas fotoexpostas, atribuem-se à melanina na camada basal e na derme pela incapacidade renal de excretar o hormônio melanocítico beta-estimulante<sup>5,6,38</sup>. A frequência elevada da hiperpigmentação não exclui a possibilidade de farmacodermias, como o eritema fixo, e a discromia por drogas usualmente utilizadas (amiodarona, fenotiazinas, hidroclorotiazida)<sup>5,6,38</sup>.

A fotossensibilidade, acompanhada de hipertricose, em 7%, não teve o suporte da investigação laboratorial exigível. Em 4%, a exposição ao sol fazia surgir vesículas e bolhas que sugerem a pseudoporfíria ou a cutânea tardia.

As máculas hiperpigmentadas palmares e plantares são também referidas, atribuíveis ao aumento da circulação do  $\beta$ -MSH. A coloração amarelada da pele, em 2%, liga-se ao acúmulo de pigmentos carotenoides e aos urocromos e lipocromos na derme e na epiderme<sup>44,45</sup>.

As alterações ungueais verificaram-se em 40% na série; a manifestação predominante foi a das unhas de Terry (22%), com a coloração esbranquiçada nos dois terços proximais e o terço distal eritematoso. As unhas de Lindsay (*half-and-half*), que se caracterizam pela coloração avermelhada, rósea, ou de tonalidade marrom na metade distal que não desbota à pressão, foram verificadas em 7,5%. Além destas, a coiloniquia (2%), o baqueteamento digital (1,5%) e a leuconíquia (1,5%) foram também observadas.



Um caso com calcifilaxia concorda com o relato de tratar-se de condição rara, mesmo entre doentes com DRCA sob diálise.

As constatações na série presente concordam com os relatos da literatura. Trata-se da verificação de elevada porcentagem de manifestações dermatológicas na DRCA, que remete à conveniência de proceder-se minucioso exame de pele e dos fâneros. Convém considerar que as manifestações cutâneas mencionadas são indicadores valiosos do grave comprometimento metabólico e que contribuem de modo importante na mortalidade e na qualidade de vida dos enfermos. Os crescentes avanços na qualidade dos métodos de substituição de função renal têm, aparentemente, minorado a gravidade do envolvimento cutaneomucoso.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fishberg AM (ed). Hipertensão e Nefrite, 4ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1946, pp 124.
2. Evenepoel P, Kuypers DR. Dermatologic manifestations of chronic kidney diseases. In Floege J, Johnson RJ, Feehaly J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*, 4th ed. Elsevier Saunders: Philadelphia, pp 1001-1009.
3. Abdelbaqi-Salhub M, Shalhub S, Morgan MB. A current review of the cutaneous manifestations of renal disease. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 527-538.
4. DiGiovanna JJ, Bostom LR. Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 975-986.
5. Cordova KB, Oberg TG, Malik M, Robinson-Bostom L. Dermatologic conditions seen in end stage renal disease. *Semin Dial* 2009; 22: 45-55.
6. Szepietowski JC, Reich A, Schwartz RA. Uraemic xerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2709-2712.
7. Udayakumar P, Balasubramanian S, Ramalingam KS et al. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72: 119-125.
8. Maurice PDL. Acquired perforating dermatosis in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2774-2775.
9. Lynde CB, Pratt MD. Acquired perforating dermatosis: association with diabetes and renal failure. *CMAJ* 2009; 181: 615.
10. Daudén E, Oñate MJ. Calciphylaxis. *Dermatol Clin* 2008; 26: 557-568.
11. Rogers NM, Coates PT. Calcific uraemic arteriopathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 629-634.
12. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis and treatment. *Semin Dial* 2002; 15: 172-186.
13. Mettang T, Pauli-Magnus C. The pathophysiological puzzle of uremic pruritus: insights and speculations from therapeutic and epidemiological studies. *Perit Dial Int* 2000; 20: 493-494.
14. Fine A & Zacharias, J. Calciphylaxis is usually non ulcerating: risk factors outcome and therapy. *Kidney Int* 2002; 61: 2210-2217.
15. Neves, KR, Jorgetti W, Moyses RMA. Arteriodopatia urêmica calcificante (calcifilaxia). In Cruz J, Cruz HMM, Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia 7*. Sarvier: São Paulo, 2002, pp 333-336.
16. Angelis M, Wong LL, Myers AS et al. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 1997; 122: 1083-1090.
17. Shilieber G, Brandenburg V, Ketteler M, Floege J. Sodium thiosulfate in the treatment of calcific uremic arteriopathy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 539-543.
18. Kuypers, DR. Skin problems in chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 157-170.
19. Tercedor J, Hernández BL, Ródenas JM. Bulous dermatosis of end stage renal disease and aluminium (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1083.
20. Day RS, Eales L. Porphyrins in chronic renal failure. *Nephron* 1980; 26: 90-95.
21. McKane W, Green CA, Farrington K. Porphyrin cutanea tarda precipitated by intravenous iron in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1936-1938.
22. Robinson-Bostom L, Di Giovanna JJ. Cutaneous manifestations of end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 975-986.
23. Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. *J Am Dermatol* 2001; 44: 100-108.
24. Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K. Nephrogenic fibrosing dermatopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol* 2003; 139: 903-906.
25. Nainani N, Panesar M. Nephrogenic systemic fibrosis. *Am J Nephrol* 2009; 29: 1-9.
26. Cowper SE, Su LD, Bhawan J et al. Nephrogenic fibrosing dermatopathy. *Am J Dermatopathol* 2001; 23: 383-393.
27. Cohen AS, Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse regions. *Nature* 1959; 183: 1202-1203.
28. Seldin D, Sanchowala V. Adapting to AL amyloidosis. *Haematologica* 2006; 91: 1591-1595.
29. Sipe J, Cohen A. *Harrison Medicina Interna*, 16ª ed. McGraw-Hill: Rio de Janeiro, 2006, pp 2123-2128.
30. Cervante VF, Pinheiros PS. Atualização em amiloidose. In Cruz J, Cruz HMM, Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia 9*. Sarvier: São Paulo, 2006, pp 203-212.
31. Habermann MC. Amiloidose cutânea primária: estudo clínico, laboratorial e histopatológico. Campinas, Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 1976.
32. Dhodapkar M, Bellotti V, Merlini G. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3ª ed. Churchill Livingstone: Philadelphia, 2000, pp 1416-1432.
33. Araújo SMHA, Silva Jr. GB, Daher EF. Amiloidose relacionada à diálise. In Cruz J, Cruz HMM, Kirstay GN, Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia 11*. Sarvier: São Paulo, 2010, pp 440-447.
34. 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.
35. Kiss E, Keusch G, Zanetti M et al. Dialysis related amyloidosis revisited. *Am J Roentgenol* 2005; 185: 1460-1467.
36. Kessler, M, Netter P, Azoulay E et al. Dialysis associated arthropathy: a multicenter survey of 171 patients receiving hemodialysis for over 10 years. The cooperative group on dialysis-associated arthropathy. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 157-162.
- 36a. Schwalbe, Holzhauser, Schaeffer J et al.  $\beta$ 2 microglobulin associated amyloidosis: a vanishing complication of long-term hemodialysis. *Kidney Int* 1997; 52: 1077-1083.
37. Da Rosa Santos OL. Manifestações cutâneas mucosas na insuficiência renal crônica, sob hemodiálise regular. Estudo de 136 pacientes – Memória – Academia Nacional de Medicina, 2011.
38. Hajheydari Z, Makhloogh A. Cutaneous and mucosal manifestations in patients on maintenance hemodialysis: A Study of 101 Patients in Sari, Iran. *Iran K Kidney Dis* 2008; 2: 86-90.
39. Ikoma A, Rukwied R, Stander S et al. M. Neurophysiology of pruritus: interaction of itch and pain. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1475-1478.
40. Avermate A, Altmeyer P, Racharch Rubles M. Skin changes in dialysis patients: a review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2293-2296.
41. Murphy M, Carmichael AJ. Renal itch. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 103-106.
42. Black MM. The role of the epidermis in the histopathogenesis of lichen amyloidosis. Histochemical correlations. *Br J Dermatol* 1971; 85: 524-530.
43. Brownstein MH, Helwig EB. The cutaneous amyloidosis. I. Localized forms. *Arch Dermatol* 1970; 102: 8-19.
44. Wikström B, Gellert R, Ladefoged SD et al. k-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3742-3747.
45. Jamal A, Subramanian PT. Pruritus among end-stage renal failure patients on hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2000; 11: 181-185.



## ACIDOSE METABÓLICA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Miguel Ernandes Neto  
Hugo Abensur



### INTRODUÇÃO

Acidose metabólica é uma complicação comum da doença renal crônica (DRC)<sup>1</sup> e está presente em aproximadamente 80% dos pacientes com ritmo de filtração glomerular (RFG) abaixo de 20 a 30mL/min<sup>2</sup>.

Menor idade e *diabetes mellitus* foram considerados fator de risco para acidose metabólica, independente do RFG<sup>3</sup>.

A acidose metabólica é acompanhada, geralmente, por acidemia leve a moderada, com bicarbonato sérico entre 12 e 22mEq/L e pH plasmático maior que 7,2. Bicarbonato sérico abaixo de 12mEq/L é raro, na ausência de dieta com sobrecarga de íon hidrogênio ou defeito tubular de absorção ou geração de bicarbonato, como ocorre na acidose tubular tipo IV<sup>2</sup>.

Carga ácida é gerada durante o metabolismo de proteína de origem animal e há forte interação entre a ingestão proteica ocidental e o metabolismo acidobásico na DRC<sup>4</sup>. Aproximadamente 1mEq/kg de peso corporal é gerado, diariamente, a partir do metabolismo da dieta em adultos<sup>2</sup>. Mas, apesar disso, Leal *et al* demonstraram que a presença de acidose metabólica está mais relacionada à gravidade da DRC do que com o teor proteico da dieta<sup>5</sup>.

A DRC leva à piora progressiva na capacidade dos rins de excretarem íons hidrogênio para reduzir a síntese renal de amônia, resultando em acidose metabólica<sup>6</sup>.

### PATOGÊNESE DA ACIDOSE NA DRC

Os rins têm duas funções principais na homeostase acidobásica: reabsorção de bicarbonato filtrado e geração de novo bicarbonato. Em um adulto normal, são filtrados,

em média, aproximadamente 4.200mmol/dia de bicarbonato. A geração de novo bicarbonato envolve a excreção de ácidos tituláveis e amônia. A excreção de amônia é o componente predominante na excreção ácida<sup>7</sup>.

Acidose metabólica pode resultar do aumento na produção de ácidos endógenos, do aumento da excreção urinária ou gastrointestinal de bicarbonato ou na redução da síntese renal de bicarbonato secundária à diminuição da excreção urinária de amônia e outros ácidos<sup>1</sup>.

Uma minoria dos pacientes apresenta perda urinária suficiente de bicarbonato para levar à hipobicarbonatemia; na maioria dos pacientes, a acidose metabólica desenvolve-se porque a síntese de novo bicarbonato é menor que a produção endógena de ácido<sup>1</sup>.

### REPERCUSSÕES DA ACIDOSE METABÓLICA NA DRC

#### DOENÇA ÓSSEA

A doença óssea na DRC é consequência de anormalidades do paratormônio (PTH), da vitamina D, dos níveis de cálcio e fósforo séricos e da exposição a toxinas, como o alumínio. Estudos experimentais mostraram que a acidose metabólica tem diversos efeitos sobre íons divalentes e no osso, o que pode contribuir para o desenvolvimento ou exacerbação da doença óssea. A acidose metabólica estimula a reabsorção óssea e inibe a formação e a produção de vitamina D, estimula a glândula paratireoide e a ação periférica do PTH, está associada também com osteoporose, osteomalacia e osteíte fibrosa<sup>1,2</sup>.

Um estudo com portadores de acidose tubular distal demonstrou baixa densidade óssea nesses pacientes, com acidose e não urêmicos<sup>8</sup>.

## ATRASO NO CRESCIMENTO

A presença de acidose metabólica foi associada com redução da resposta ao hormônio de crescimento (GH) em ratos urêmicos e não urêmicos<sup>9</sup>. Em humanos, a acidose metabólica foi associada com redução da resposta de *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) à administração de GH<sup>10</sup>.

## PERDA DE MASSA MUSCULAR

Na DRC, há redução de massa muscular<sup>1</sup>. May *et al* demonstraram, em ratos nefrectomizados, que a acidose é também responsável pela acelerada proteólise da musculatura, com consequente elevação de escórias nitrogenadas<sup>11</sup>.

Outras causas de perda de massa muscular na DRC são restrição proteica dietética, anorexia pela própria uremia e aumento da expressão de genes que codificam componentes das enzimas envolvidas na via proteolítica ubiquitina-proteossomo<sup>12</sup>, via estimulada pela acidose na DRC<sup>13</sup>. Essa última parece ser a principal causa da redução de massa muscular na DRC<sup>12</sup>.

## REDUÇÃO NA SÍNTESE DE ALBUMINA

Baixos níveis de bicarbonato sérico (menor que 22mEq/L) foram associados, substancialmente, com hipoalbuminemia na DRC, em estudo observacional<sup>14</sup>.

Redução da síntese proteica, aumentos da degradação de proteínas e da oxidação de aminoácidos parecem ser fatores que contribuem para hipoalbuminemia na presença de acidose metabólica<sup>1</sup>.

## RESISTÊNCIA INSULÍNICA

A redução da sensibilidade tecidual à ação da insulina está presente em pacientes com uremia moderada a grave. Também tem sido reportado defeito na secreção insulínica nesses pacientes<sup>15</sup>.

Estudos experimentais mostraram piora de tolerância à glicose e resistência insulínica na presença de acidose<sup>1</sup>. O tratamento da acidose metabólica aumentou a sensibilidade à insulina e a secreção de insulina em pacientes com DRC<sup>15</sup>.

## ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO TIREOIDIANA

A indução de acidose metabólica leva à redução dos níveis de tri-iodotironina (T<sub>3</sub>) e tiroxina (T<sub>4</sub>) e ao aumento dos níveis do hormônio estimulante da tireoide (TSH)<sup>2</sup>.

Em estudo clínico prospectivo, o tratamento da acidose metabólica, com bicarbonato de sódio por via oral levou à melhora da função tireoideana em pacientes com DRC não dialíticos<sup>16</sup>.

## ACÚMULO DE $\beta_2$ -MICROGLOBULINA

O acúmulo de  $\beta_2$ -microglobulina está associado à amiloidose relacionada à diálise<sup>17</sup>. A infiltração amiloide pode causar síndrome do túnel do carpo, cistos ósseos e, possivelmente, miocardiopatia<sup>1</sup>. Em um pequeno estudo

com pacientes em hemodiálise, Sanikian *et al* demonstraram correlação inversa entre nível de bicarbonato sérico e nível de  $\beta_2$ -microglobulina sérica<sup>17</sup>.

## ESTÍMULO AO ESTADO INFLAMATÓRIO

A associação entre acidose e inflamação ainda é controversa. Não foi encontrada diferença entre pacientes em hemodiálise, com e sem acidose, em relação aos marcadores proteína C-reativa e interleucina-6 (IL-6). Mas correção da acidose em pacientes em diálise peritoneal foi associada com redução de níveis de TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa)<sup>1,2</sup>.

## DOENÇA CARDIOVASCULAR E AUMENTO NA MORTALIDADE

Níveis séricos de bicarbonato abaixo de 22mmol/L foram associados com aumento da mortalidade em pacientes com DRC não dependentes de diálise<sup>18</sup>.

Um grande estudo retrospectivo, multicêntrico, evidenciou maior mortalidade e maior risco de hospitalização em pacientes submetidos à hemodiálise, tanto com bicarbonato sérico (pré-diálise, no meio da semana) menor que 17mEq/L quanto maior que 27mEq/L<sup>19</sup>.

Especula-se que a acidose metabólica aumenta o risco cardiovascular do paciente com DRC. Essa hipótese é sustentada pela forte evidência de que a inflamação sistêmica tem papel importante na progressão da aterosclerose<sup>1</sup>. No âmbito experimental, a acidose induziu apoptose de células cardíacas<sup>20</sup>.

Navaneethan *et al*, analisando 41.749 pacientes, demonstraram que o nível sérico de bicarbonato menor que 23mmol/L se associa com maior mortalidade, por todas as causas em pacientes com DRC estágio 3 e não diabéticos. Nesse mesmo estudo, também houve associação com maior mortalidade por todas as causas em pacientes com DRC estágios 3 e 4, com bicarbonato maior que 32mmol/L<sup>21</sup>.

## PAPEL DA ACIDOSE NA PROGRESSÃO DA DRC

Quatro mecanismos foram postulados para explicar a aceleração da progressão da DRC em resposta à acidose metabólica: 1. o aumento na concentração de amônia na medula renal ativaria a via alternativa do complemento e causaria lesão tubulointersticial progressiva; 2. foi sugerido que o bicarbonato produzido pelo rim em resposta à acidose alcaliniza o interstício e estimula a precipitação de cálcio no parênquima renal; 3. a produção aumentada de endotelina pode mediar lesão tubulointersticial e reduzir o ritmo de filtração glomerular, na presença de acidose metabólica; 4. a acidose metabólica também foi associada com indução de proteinúria e o declínio do RFG está associado com ativação do sistema renina-angiotensina<sup>1,22</sup>.

Em um estudo experimental, Nath *et al* demonstraram, em ratos nefrectomizados, que a suplementação de bicarbonato de sódio leva à menor perda de função tu-

bular, menor dano tubulointersticial, menor depósito de componentes do complemento C3 e C5b-9, e menor concentração de amônia em veia renal<sup>23</sup>. Mais tarde, Gadola *et al* demonstraram o efeito protetor do uso de citrato de cálcio no modelo de nefrectomia 5/6, associado à melhora da acidose metabólica e à diminuição da proliferação celular e transdiferenciação, sem alteração na pressão sistólica<sup>24</sup>. Em modelo animal de doença policística, a presença de acidose contribuiu para o aumento dos cistos e desenvolvimento de fibrose intersticial e insuficiência renal, consequências minimizadas pelo uso de bicarbonato de sódio<sup>25</sup>. Shah *et al* demonstraram, em estudo retrospectivo, com 5.422 pacientes, que baixos níveis séricos de bicarbonato estão associados com progressão da DRC<sup>26</sup>. Menon *et al*, em uma reanálise do MDRD Study<sup>27</sup>, também demonstraram que a presença de nível sérico baixo de bicarbonato está associada à piora da progressão da DRC, em pacientes não diabéticos, com DRC estádios 2-4<sup>28</sup>.

#### TRATAMENTO DA ACIDOSE DURANTE A TERAPIA CONSERVADORA DA DRC

Phisitkul *et al* avaliaram pacientes com doença renal hipertensiva e acidose metabólica utilizando inibidores de enzima de conversão de angiotensina (IECA) para o controle pressórico. Um terço dos pacientes teve acidose tratada com citrato de sódio, apresentando redução na taxa de declínio do RFG, redução na excreção urinária de endotelina 1, de suposta produção renal, e redução de N-acetil-β-D glicosaminidase (UNAG), marcador de dano tubulointersticial<sup>29</sup>.

Brito-Ashurst *et al* foram os primeiros a avaliar, de forma randomizada, o efeito do tratamento da acidose metabólica na progressão da DRC em pacientes estágio IV. Foram analisados 134 pacientes com bicarbonato sérico entre 16 e 20mmol/L, um grupo controle e outro mantendo nível sérico de bicarbonato maior que 23mmol/L, recebendo bicarbonato de sódio. Foi observado declínio mais lento do RFG em pacientes suplementados com bicarbonato de sódio. Tal suplementação também esteve associada com melhora do estado nutricional e não se associou com a piora do controle pressórico<sup>30</sup>.

Em estudo prospectivo, randomizado, com placebo-controlado, Mahajan *et al* avaliaram 120 pacientes com nefropatia hipertensiva e DRC estágio 2, com hipertensão controlada com o uso de IECA. Os pacientes foram divididos em três grupos que utilizaram placebo, cloreto de sódio e bicarbonato de sódio. Os pacientes foram acompanhados por cinco anos, sendo que aqueles que utilizaram bicarbonato tiveram queda mais lenta do RFG, redução da excreção urinária de endotelina 1 e UNAG<sup>31</sup>.

A redução da acidez da dieta, com frutas e vegetais, foi comparada com o uso de bicarbonato de sódio em pacientes com nefropatia hipertensiva e DRC estágio 2, em uso de IECA, com resultados comparáveis<sup>32</sup>.

O uso de álcali na renoproteção parece ser uma opção de baixo custo. Outros estudos serão necessários para avaliar a segurança e os alvos terapêuticos<sup>33</sup>.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kraut JA, Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 19-28.
2. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 978-993.
3. Moranne O, Froissart M, Rossert J *et al*. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 164-171.
4. Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 383-391.
5. Leal VO, Delgado AG, Leite M Jr *et al*. Influence of renal function and diet on acid-base status in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2009; 19: 178-182.
6. Yaqoob MM. Acidosis and progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 489-492.
7. Weiner ID, Verlander JW. Molecular physiology of the Rh ammonia transport proteins. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 471-477.
8. Domrongkitchaiyorn S, Pongsakul C, Stichtanrakul W *et al*. Bone mineral density and histology in distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2001; 59: 1086-1093.
9. Kleinknecht C, Maniart S, Zhou X *et al*. Acidosis prevents growth hormone-induced growth in experimental uremia. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 256-260.
10. Brungger M, Hulter HN, Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-1 endocrine axis: new cause of growth hormone insensitivity in humans. *Kidney Int* 1997; 51: 216-221.
11. May RC, Kelly RA, Mitch WE. Mechanisms for defects in muscle protein metabolism in rats with chronic uremia - influence of metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1987; 79: 1099-1103.
12. William E, Mitch WE. Mechanisms causing loss of lean body mass in kidney disease. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 359-366.
13. Bailey JL, Wang X, England BK *et al*. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J Clin Invest* 1996; 97: 1447-1453.
14. 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.
15. Mak RHK. Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int* 1998; 54: 603-607.
16. Disthabanchong S, Treeruttanawanich A. Oral sodium bicarbonate improves thyroid function in predialysis chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010; 32: 549-556.
17. Sonikian M, Gogusev J, Zingraff J *et al*. Potential effect of metabolic acidosis on beta-2-microglobulin generation: in vivo and in vitro studies. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 350-356.
18. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1232-1237.
19. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S *et al*. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 661-671.
20. Thatté HS, Rhee JH, Zagarin SE *et al*. Acidosis-induced apoptosis in human and porcine heart. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1376-1383.
21. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S *et al*. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2395-2402.
22. Ng HY, Chen HC, Tsai YC *et al*. Activation of intrarenal renin-angiotensin system during metabolic acidosis. *Am J Nephrol* 2011; 34: 55-63.
23. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats: Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement C3. *J Clin Invest* 1985; 76: 667-675.



24. Gadola L, Noboa O, Márquez MN *et al*. Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. *Kidney Int* 2004; 65: 1224-1230.
25. Torres VE, Cowley BD Jr, Branden MG *et al*. Long-term ammonium chloride or sodium bicarbonate treatment in two models of polycystic kidney disease. *Exp Nephrol* 2001; 9:171-180.
26. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH *et al*. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 270-277.
27. 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.
28. Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS *et al*. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 907-914.
29. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J *et al*. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010; 77: 617-623.
30. Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ *et al*. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2075-2084.
31. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ *et al*. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010; 78: 303-309.
32. Goraya N, Simoni J, Jo C *et al*. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2012; 81: 86-93.
33. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Oral bicarbonate: renoprotective in CKD? *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 15-17.

## NOVOS MECANISMOS ENVOLVIDOS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Tárcio Teodoro Braga  
Cristhiane Faveiro Aguiar  
Matheus Correa Costa



### INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um grave problema de saúde pública e está associada com elevada mortalidade. Além dos fatores mais comuns relacionados com o aparecimento e progressão da DRC, como hipertensão arterial, diabetes e obesidade, a inflamação também é um processo presente na fisiopatologia da DRC<sup>1</sup>. Com a evolução da doença, os estágios finais têm em comum a lesão capilar peritubular, instalação progressiva de fibrose glomerular e tubulointersticial e perda da função dos néfrons devido à esclerose glomerular e à atrofia tubular<sup>2</sup>.

A DRC é classificada como lesão renal com perda progressiva e irreversível da função dos rins e culmina com a formação de fibrose. Esta, por sua vez, é definida como uma resposta que persiste por várias semanas ou meses, e cuja inflamação, destruição tecidual e processo de reparo ocorrem simultaneamente. Apesar de diferentes etiologias e distinções clínicas, a maioria das doenças fibróticas tem em comum uma inflamação persistente que mantém a produção de fatores de crescimento, enzimas proteolíticas, fatores angiogênicos e citocinas pró-fibróticas que, juntas, estimulam o depósito de elementos teciduais conjuntivos que remodelam ou destroem progressivamente a arquitetura tecidual normal<sup>3,4</sup>.

A DRC pode culminar com a perda renal com necessidade de diálise e, muitas vezes, de transplante renal. Conforme dados do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia em janeiro de 2006, o número de pacientes em diálise era de 383 pacientes por milhão da população. O número de pacientes tem aumentado 9,9% por ano. A prevalência de pacientes em tratamento renal substi-

tutivo (adicionando-se os transplantados) é de 518pmp<sup>5</sup>. Como resultado, a DRC impõe enormes encargos socioeconômicos para os indivíduos afetados, suas famílias e para toda a população. Como o número de pacientes com *diabetes mellitus* e obesidade continua a crescer, é altamente provável que essa tendência de aumento da prevalência da DRC não vai chegar ao fim em um futuro próximo<sup>6</sup>.

Neste capítulo abordaremos a doença renal crônica com enfoque em seus eventos celulares. Os principais eventos celulares da fibrose tubulointersticial são a infiltração de células inflamatórias, ativação e expansão de fibroblastos, atrofia tubular e alteração da microvasculatura<sup>6</sup>. Aqui, nos deteremos à inflamação, à ativação e proliferação dos fibroblastos e à transição epiteliomesenquimal (TEM). Daremos especial atenção à molécula protetora hemeoxigenase-1 (HO-1). Após entendermos o processo desencadeador da DRC, falaremos sobre possíveis mecanismos de reversão da fibrose renal, tema que muito interessa pesquisadores tanto da área clínica quanto da pesquisa básica.

### INFLAMAÇÃO E DRC

A inflamação é conhecida desde a Antiguidade, porém o primeiro a descrever suas características foi Aulo Cornélio Celso, cerca de 50 a.C. No século XIX, Rudolf Virchow introduziu o conceito de “perda de função” às características até então descritas, estabelecendo as bases fisiopatológicas da reação inflamatória. Inflamação é uma palavra originada do latim, *inflammatio*, que significa

“atear fogo”. É um mecanismo de defesa do organismo contra agressões – nem sempre infecciosas –, pois propicia o acúmulo e a ativação de células fagocitárias no local da lesão, sendo, portanto, essencial para o estabelecimento da imunidade inata e específica. A inflamação é também importante para a restauração dos tecidos, sendo que a cicatrização não ocorre sem inflamação. Só se justifica intervir no processo inflamatório quando o desconforto causado for grande ou quando o processo deixar de ter função protetora, tornando-se ele próprio a causa da doença. Isso ocorre em doenças autoimunes e alérgicas e em algumas ocasiões nas quais o processo inflamatório não se resolve, como em certas inflamações crônicas renais<sup>7</sup>.

A lesão tecidual provoca a inflamação por meio da criação de sítios pró-inflamatórios nos quais o gradiente de concentração de citocinas quimiotáticas fornece um sinal direcional para orientar a infiltração de células inflamatórias<sup>8</sup>. A fibrose renal é precedida pela infiltração de células como linfócitos, monócitos/macrófagos, células dendríticas e mastócitos. Embora a inflamação seja parte integrante dos mecanismos de defesa do hospedeiro em resposta à lesão, inflamação não resolvida e persistente é um importante desencadeador de fibrose<sup>9,10</sup>. Após a lesão renal, as células infiltrantes tornam-se ativadas, produzem moléculas que danificam os tecidos, tais como espécies reativas de oxigênio (ROS), e induzem a produção de citocinas fibrogênicas e fatores de crescimento<sup>11-14</sup>. Essa série de eventos sustenta o microambiente propício à produção de matriz extracelular pelos fibroblastos, além de estimular a transição epiteliomesenquimal das células epiteliais tubulares. Porém, antes de falarmos do processo de TEM, destacaremos as principais células envolvidas no processo inflamatório.

Talvez as principais células relacionadas a modelos crônicos de doença renal sejam os macrófagos. Uma questão ainda sem resposta é se tais células causam ou exacerbam o dano renal. Por outro lado, é certo que, tanto em humanos quanto em modelos animais, a gravidade da doença correlaciona-se com o grau de infiltração de macrófagos<sup>15</sup>. Uma variedade de estratégias para depletar populações de macrófagos também prova que eles contribuem com o dano renal<sup>16</sup>. A depleção inclui irradiação, soro antimacrófagos, drogas encapsuladas em lipídios ou bloqueio de receptores de quimiocinas. Tais estratégias reduzem proteinúria e lesões estruturais em modelos que incluem doença antiglomerular da membrana basal (MBG), nefrose por puromicina e nefrite de Heymann<sup>17-20</sup>.

Entretanto, macrófagos compõem um grupo heterogêneo de células, com diversas funções e plasticidades fenotípicas. Embora comumente reconhecidos por seu papel patogênico na inflamação renal e fibrose, macrófagos também desempenham papel crítico na cicatrização de feridas, no remodelamento e reparação tecidual e na regulação da resposta imune. Além dos macrófagos classicamente ativados, M1, há outros que secretam citocinas anti-inflamatórias<sup>21,22</sup>. Também há aqueles expostos a interleucina (IL) 4 e 13, chamados macrófagos M2a ou

de cicatrização de feridas; aqueles expostos a complexos imunes e IL-1 ou LPS, denominados M2b; e aqueles expostos a IL-10 e TGF (fator de crescimento transformador) ou glicocorticoides, denominados M2c ou macrófagos regulatórios<sup>23</sup>. Estudos recentes levantam a possibilidade de que o fenótipo efetor dos macrófagos recrutados, mais do que sua presença, determina a extensão da lesão parenquimatosa renal<sup>22,23</sup> e que a depleção específica dessas diferentes populações celulares seria mais efetiva no controle de doenças renais<sup>24</sup>.

Células dendríticas, que derivam dos mesmos progenitores mieloides dos macrófagos na medula óssea, são abundantes no interstício do rim normal<sup>25-27</sup>. Como são células apresentadoras de antígenos, tem-se mostrado que as células dendríticas podem criar peptídeos antigênicos derivados da albumina de forma dependente de proteossomo, em um modelo de rim remanescente, o que, conseqüentemente, ativa as células T CD8+<sup>28</sup>. Em um modelo experimental de insuficiência renal com proteinúria, células dendríticas capturam e apresentam antígenos filtrados para células T, o que leva à produção de citocinas pró-inflamatórias<sup>29</sup>.

O aumento de células T também está correlacionado com o grau de lesão renal, e a polarização de tais células para um perfil Th1 ou Th2 é associada com maior proteção ou maior dano, dependendo do modelo em questão. Em alguns modelos experimentais, como a isquemia seguida pela reperfusão, o perfil Th1 é mais preditivo de lesão, uma vez que está relacionado com a inflamação que, quando persistente, desencadeia a doença renal crônica. Em outros modelos, como a obstrução unilateral do ureter, tal inflamação está associada com o influxo de células com o perfil Th2, indutor de fibrose. Apesar da importância comprovada da participação de linfócitos em modelos de DRC, existem estudos conflitantes na literatura quanto à ausência de tais células e o grau de lesão. Alguns grupos mostram que camundongos deficientes para a enzima Rag-1 e, portanto, sem linfócitos T e B maduros desenvolvem menos fibrose após lesão obstrutiva, sendo que a reconstituição com células T CD4+ em tais animais restaura o grau de fibrose<sup>30</sup>. Por outro lado, outros grupos mostraram que a ausência de linfócitos, também em modelo de obstrução ureteral, não implica diminuição do depósito de colágeno<sup>31</sup>. Em conjunto, esses resultados indicam que a ativação de linfócitos, macrófagos e células dendríticas é necessária para o início e progressão da doença renal e desenvolvimento fibrótico. Por outro lado, o papel dos mastócitos na fibrogênese renal permanece ainda mais controverso<sup>32-34</sup>, enquanto os neutrófilos não são observados na maioria dos modelos<sup>35</sup>.

## PROLIFERAÇÃO E ATIVAÇÃO DE FIBROBLASTOS

Apesar de a etiologia das doenças fibróticas ser variada, uma característica comum é a presença de um grande número de fibroblastos ativados ou miofibroblastos. Essas células apresentam funções ímpares, como a pro-



dução de colágeno fibrilar dos tipos I e III, iniciação da expressão de  $\alpha$ -actina de músculo liso ( $\alpha$ -SMA) e redução na expressão de genes codificadores de enzimas de degradação da matriz extracelular<sup>36-39</sup>.

A origem dos fibroblastos ativados é diversa e pode variar de acordo com o órgão afetado. Há três mecanismos gerais responsáveis pelo acúmulo tecidual de tais células. O primeiro deles é a proliferação e ativação de fibroblastos teciduais residentes ou de fibroblastos perivascularares em resposta a estímulos pró-fibróticos específicos, que levam à evolução de fibroblastos quiescentes em células expressando o fenótipo de miofibroblastos<sup>40</sup>. O segundo mecanismo envolvido é o recrutamento de células precursoras de fibroblastos da medula óssea como resultado da liberação local de quimiocinas ativadas. Essas células precursoras são fibrócitos, que expressam marcadores de superfície como o CD34, e são capazes de produzir proteínas fibroblásticas, como o pró-colágeno tipo I. Os fibrócitos possuem a habilidade de migrar da corrente sanguínea em resposta a um gradiente de quimiocinas específicas<sup>41,42</sup>. Por fim, a transformação de células epiteliais em miofibroblastos, processo conhecido como transição epiteliomesenquimal, que é induzida por TGF- $\beta$  e talvez por outros polipeptídeos como endotelina 1 ou IGF (fator de crescimento semelhante à insulina)<sup>43,44</sup>. Recentemente, outro tipo de transição celular, a transição endoteliomesenquimal (TEndM), tem sido descrito como um possível mecanismo na fibrose patológica.

## TRANSIÇÃO EPITELIOMESENQUIMAL E DRC

A TEM é um processo complexo pelo qual células epiteliais perdem suas características epiteliais e adquirem um fenótipo mesenquimal<sup>45</sup>. Diversos estudos demonstraram *in vitro* que células epiteliais tubulares sofrem conversão fenotípica após incubação com TGF- $\beta$ 1. Tal processo é caracterizado pela perda de proteínas epiteliais, como e-caderina, zônula *occludens*-1 (ZO-1) e citoqueratina, além da aquisição de novos marcadores mesenquimais, como vimentina,  $\alpha$ -SMA, proteína específica de fibroblasto (FSP-1), colágeno tipo I e fibronectina<sup>46,47</sup>.

Inicialmente, foi estabelecido que células epiteliais sofrem transição para células mesenquimais durante a embriogênese<sup>48</sup>. Essa TEM que ocorre durante a embriogênese foi classificada como TEM do tipo 1<sup>49</sup>. Mais tarde, estudos propuseram que a TEM ocorresse também durante o reparo tecidual e fibrose (tipo 2) e na progressão e metástases de cânceres (tipo 3)<sup>49</sup>. Os três tipos compartilham características comuns, como perda das junções intercelulares, destacamento da membrana basal, perda do fenótipo epitelial e aquisição de fenótipo mesenquimal e migração. Desse modo, estudos para compreender melhor o papel da TEM na patogênese de doenças fibróticas têm aumentado nos últimos anos. Com isso, modelos de doença renal crônica têm sido utilizados para analisar a contribuição da TEM para o desenvolvimento e progressão da fibrose intersticial renal.

No modelo de UUU (obstrução ureteral unilateral), em 2002, Iwano *et al*<sup>50</sup> observaram que cerca de 36% dos fibroblastos FSP-1 positivos tinham origem através da TEM. E no modelo de nefrectomia 5/6, Ng *et al*<sup>51</sup> demonstraram a presença de células tubulares epiteliais (TEC) positivas para  $\alpha$ -SMA antes de se tornarem aparentes no interstício, além de encontrarem correlação positiva entre o número de TEC  $\alpha$ -SMA+ e miofibroblastos com o desenvolvimento da fibrose intersticial.

Estudos em humanos também avaliaram a participação da TEM em doenças crônicas, assim como no transplante renal. Bedi *et al*<sup>52</sup> avaliaram biópsias de enxertos renais com função prejudicada e atrofia tubular/fibrose intersticial. Comparado ao grupo controle, houve perda de marcadores epiteliais nas células epiteliais tubulares do grupo com fibrose intersticial e nova expressão de marcadores mesenquimais nos túbulos atrofícos. Além disso, observou-se uma coexpressão de citoqueratina e vimentina com FSP-1 e HSP-47, indicando estádios intermediários de TEM.

Outro fenômeno celular encontrado em modelos de DRC, a transição endoteliomesenquimal (TEndM) é um processo biológico complexo no qual as células endoteliais perdem seus marcadores endoteliais específicos, como a caderina endotelial vascular (VE caderina), Tie-1/2, VEGFR-1/2 e PECAM/CD31<sup>53,54</sup> e adquirem um fenótipo mesenquimal com expressão de  $\alpha$ -SMA, vimentina e colágeno tipo I, motilidade e capacidade de migração para os tecidos adjacentes<sup>53</sup>.

Esse tipo de transição ocorre fisiologicamente durante o desenvolvimento embrionário do coração: as células mesenquimais que formam o coxim atrioventricular são derivadas do endocárdio por TEndM<sup>55</sup>. Em processos patológicos, Zeisberg *et al*<sup>56</sup> demonstraram que, durante a fibrose cardíaca, células endoteliais sofrem TEndM e contribuem para o *pool* total de fibroblastos cardíacos; processo induzido por TGF- $\beta$ 1 e revertido por BMP-7 recombinante.

Dessa forma, outros estudos se seguiram para demonstrar a participação da TEndM em processos fibróticos em outros órgãos, como o rim. O mesmo grupo de Zeisberg *et al*, em 2008<sup>57</sup>, analisou a TEndM em três modelos experimentais de doença renal crônica. No modelo de OUU, para identificar fibroblastos de origem endotelial, foi feita dupla marcação para FSP-1/CD31 e  $\alpha$ -SMA/CD31. Eles demonstraram que uma média de 36% dos fibroblastos marcados com FSP-1 e 25% dos marcados com  $\alpha$ -SMA coexpressavam CD31. No modelo de nefropatia diabética, com camundongos CD1 injetados com estreptozotocina, a porcentagem de fibroblastos FSP-1 positivos que coexpressavam CD31 foi de 40% e de 50% nos fibroblastos  $\alpha$ -SMA positivos. O terceiro modelo analisado foi o da doença de Alport, no qual os animais não possuem a cadeia  $\alpha$ 3 do colágeno IV. Nesse modelo, a coexpressão de CD31 em fibroblastos FSP-1 positivos foi de 60% e de 45% em fibroblastos  $\alpha$ -SMA positivos. Esses dados sugerem que os fibroblastos originados pela TEndM contribuem consideravelmente para o processo fibrótico nas doenças renais.

## HEMEOXIGENASE-1 E DRC

A HO-1 está envolvida na degradação do heme livre, resultando na formação dos subprodutos de ferro livre, monóxido de carbono e biliverdina (que é rapidamente convertida em bilirrubina). Tais produtos já foram descritos como tendo ações anti-inflamatórias, antioxidantes, antiproliferativas e antiapoptóticas<sup>58</sup>. Uma das primeiras evidências de que a HO-1 poderia ter efeitos protetores na lesão renal foi descrita em 1992, por Nath *et al*, em um modelo de lesão renal aguda induzida por rhabdomiólise<sup>59</sup>. Estudos posteriores em animais indicaram que a indução dessa enzima promove uma proteção em modelos de danos renais agudos, como modelo de isquemia/reperfusão<sup>60</sup>, lesão renal induzida por cisplatina<sup>61</sup> e nefropatia induzida por contraste<sup>62</sup>, e também danos renais crônicos como nefrotoxicidade por ciclosporina<sup>63</sup>, nefropatia obstrutiva<sup>64</sup> e em modelo de nefrectomia 5/6<sup>65</sup>. Tais efeitos citoprotetores serão discutidos mais detalhadamente abaixo.

Um importante estudo, publicado por Kie *et al*, destacou o papel da expressão de HO-1 basal na fibrose renal. Os autores realizaram o modelo de UUO em animais selvagem e deficientes para HO-1. Nesses últimos camundongos, foi observado aumento do depósito de colágeno, infiltração de macrófagos, síntese de matriz extracelular e produção de TGF- $\beta$ . Experimentos *in vitro* utilizando células tubulares proximais isoladas de rins de ambos os animais mostraram que, após o tratamento com TGF- $\beta$ , células derivadas de camundongos deficientes para HO-1 apresentaram aumento de transição epiteliomesenquimal<sup>66</sup>. Esse trabalho confirmou a informação de que a HO-1, agindo como uma enzima induzida por estresse, é também regulada positivamente após lesão renal<sup>67</sup>, na tentativa de o tecido lesado atenuar o dano incipiente.

Se os níveis basais de HO-1 são importantes para a homeostase renal, sua superexpressão parece ter importantes efeitos citoprotetores sobre a doença renal progressiva. Iwai *et al* descreveram que ratos pré-tratados com CoPPiX e submetidos à nefropatia obstrutiva tinham, quando comparados com animais não tratados, menor expressão de  $\alpha$ -SMA, fibronectina e colágeno. Além disso, eles apresentaram diminuição da expressão de RNAm para TGF- $\beta$  e de infiltrado de linfócitos. Curiosamente, o grupo tratado mostrou um aumento da infiltração de macrófagos, mas técnicas de colocalização evidenciaram que estas células também eram positivas para a HO-1, o que não ocorreu em ratos não tratados<sup>65</sup>. Provavelmente, tais macrófagos seriam uma subpopulação com um perfil mais supressor e imunorregulador.

Outro trabalho abordou o papel da HO-1 como uma molécula antiapoptótica. Neste caso, os animais foram tratados com Hemin, um outro indutor da HO-1, 48 horas antes da indução cirúrgica da doença renal crônica. O grupo que recebeu indutor de HO-1 apresentou menores níveis das proteínas pró-apoptóticas Bad e caspase-3. Em contrapartida, a expressão proteica das moléculas antiapoptóticas Bcl-2 foi maior neste grupo<sup>68</sup>. Outro trabalho descreveu que a modulação do processo

inflamatório pela superexpressão da HO-1 prevê igualmente uma proteção no modelo de nefropatia obstrutiva. Após o tratamento de ratos com Hemin, o perfil inflamatório foi reduzido e, consequentemente, promoveu uma melhora da função renal e diminuição do depósito de fibrose e produção de TGF- $\beta$ <sup>69</sup>.

A maioria dos estudos que exploraram o papel da HO-1 na doença renal crônica foi realizada utilizando o modelo de OUU. Mas alguns trabalhos também foram feitos em diferentes modelos experimentais. Desbuards *et al* mostraram que a indução de HO-1 no modelo de nefrectomia 5/6 foi capaz de melhorar a pressão arterial sistêmica e proteinúria, quando comparados com animais não tratados. Eles também mostraram que o grupo tratado com Hemin tinha menos glomerulosclerose e atrofia tubular, que foram acompanhados de diminuição da expressão de TGF- $\beta$  e aumento dos níveis da proteína antifibrótica BMP-7<sup>65</sup>. Além disso, outro trabalho utilizando este modelo experimental remeteu ao fato de que a indução da HO-1 com CoPPiX promove uma angiogênese benéfica no tecido renal, com diminuição concomitante de expressão de vimentina e apoptose tubular<sup>70</sup>. Finalmente, Tanaka *et al* demonstraram que a superexpressão de HO-1 ativa genes relacionados ao fator induzido por hipóxia e protege o compartimento intersticial de uma lesão tubular subsequente à hipóxia em um modelo de nefrite<sup>71</sup>.

Tomados em conjunto, todos esses trabalhos corroboram a ideia de que a regulação positiva da HO-1 pode levar à proteção na doença renal crônica. Os mecanismos subjacentes a essa proteção parecem ser principalmente por atenuação do processo inflamatório e apoptose.

## HEMEOXIGENASE-1 E A NEFROPATIA DIABÉTICA

A nefropatia diabética é a causa mais comum de doença renal em estágio final nos países desenvolvidos<sup>72</sup>. Embora o início da diabetes tipos 1 e 2 seja diferente, as mudanças observadas na fisiologia renal causada pelo excesso de glicose são bastante semelhantes e geralmente levam a alterações na arquitetura renal, acompanhada de insuficiência renal<sup>73-77</sup>. O papel da HO-1 no diabetes tem sido amplamente descrito e o aumento de sua expressão parece mediar a liberação de insulina pelas células pancreáticas, conferindo um efeito protetor<sup>74-77</sup>.

Falando especificamente sobre o efeito renal dos altos níveis de glicose, alguns estudos têm mostrado que o tratamento com indutores HO-1 leva a uma melhora da função renal. Um estudo desenvolvido pelo grupo de Ohtomo, utilizando um modelo experimental de ratos obesos, hipertensos e com diabetes tipo 2 (SHR/NDmcr-cp), mostrou que tais animais apresentaram proteinúria grave e alterações histológicas renais. A indução da HO-1 nesses ratos promoveu melhora dos níveis de proteinúria e diminuiu significativamente as anormalidades histológicas. Além disso, o tratamento também reduziu a expressão gênica das moléculas pró-fibróticas TGF- $\beta$  e CTGF<sup>78</sup>.



Além disso, um estudo recente mostrou que a inibição da HO-1 promoveu aumento da albuminúria e redução do número de podócitos em ratos diabéticos. Experimentos *in vitro* mostraram que podócitos expostos a altos níveis de glicose e ZnPP (um inibidor da HO-1) apresentaram aumento de apoptose. A indução de HO-1 protegeu essas células de estímulos pró-apoptóticos em condições de hiperglicemia<sup>79</sup>.

Ainda, o regulador antioxidante celular mais importante é o Nrf2 (do inglês *NF-E2-related factor 2*) que promove a expressão de enzimas antioxidantes e desintoxicantes que estão localizadas na sequência do gene Nrf2, dentre elas a HO-1<sup>80</sup>. Alguns estudos recentes têm averiguado esta via e a sua estreita relação com a nefropatia diabética. Li *et al* mostraram que, quando ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina foram tratados com um ativador do Nrf2, as expressões gênica e proteica da HO-1 foram reguladas positivamente, com concomitante diminuição dos níveis de albuminúria, proteinúria e índice de glomerulosclerose<sup>81</sup>. Outro estudo mostrou que as células mesangiais submetidas a altos níveis de glicose apresentaram aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, proliferação e produção de TGF- $\beta$ . Quando estas células foram transfectadas com plasmídeo contendo Nrf2, a HO-1 foi induzida e tais parâmetros estavam substancialmente melhores. Por outro lado, quando as células mesangiais foram expostas a siRNA específico para Nrf2, essa proteção foi revogada<sup>82</sup>. Todos esses trabalhos fornecem suporte à ideia de que um dos mecanismos mais importantes da doença renal subsequente ao diabetes, o eixo pró-oxidante, pode ser atenuada pela indução da HO-1.

## HEMEOXIGENASE-1 E TRANSPLANTE RENAL

O transplante de um determinado órgão é necessário quando esse se encontra no estágio final de falência; no entanto, em doenças renais, pode ser o melhor custo-benefício, considerando o tratamento e a qualidade de vida, o que estimula o aumento do número de transplante renal. Segundo a Organização Mundial da Saúde, o transplante renal inclui a maioria dos transplantes de órgãos realizados em 98 países. Em 2005, 66.000 rins foram transplantados, enquanto 21.000 fígados e 6.000 corações foram transplantados<sup>83</sup>. Embora pareça fácil e aconselhável fazê-lo, o transplante renal vem acompanhado de uma série de complicações. A função tardia do enxerto (DGF, do inglês *delayed graft function*) é uma delas e frequentemente ocorre após o transplante de rim, chegando a quase 50% dos casos<sup>84</sup>. A lesão de isquemia e reperfusão está associada à DGF, uma vez que os órgãos de cadáveres são submetidos a um período de isquemia antes do transplante e há um aumento da incidência de DGF neste caso. A DGF também está envolvida na rejeição aguda e pode levar ao desenvolvimento de nefropatia crônica do enxerto e rejeição crônica<sup>84,85</sup>, o que torna evidente a busca de novas terapias.

Como a HO-1 foi descrita como tendo um papel protetor na lesão de isquemia e reperfusão, gerando um ambiente anti-inflamatório, especulou-se se ela teria o mesmo papel no transplante renal. Um estudo verificou que o polimorfismo baseado na repetição do dinucleotídeo (GT)<sub>n</sub> foi identificado no promotor do gene da HO-1, podendo aumentar assim sua expressão. Ainda, os pesquisadores relataram que a presença de tal polimorfismo é importante no órgão do doador, gerando menos vulnerabilidade à lesão tecidual e melhor sobrevida do enxerto<sup>86</sup>. Entretanto, vários grupos não observaram diferença em relação à presença desse polimorfismo e seu papel citoprotetor quando comparados doadores ou receptores dos órgãos<sup>87,88</sup>. As mesmas contradições foram observadas quando a expressão proteica foi analisada em biópsias. Um aumento de HO-1 em biópsias de rim antes e pós-reperfusão foi associado com DGF<sup>89,90</sup>. No entanto, Lemos *et al* mostraram que rins advindos de doadores cadavéricos apresentaram diminuição da expressão da HO-1 e pior função renal, em comparação com rins de doadores vivos, reforçando o papel protetor desta enzima<sup>91</sup>. Avihingsanon *et al* demonstraram que os enxertos não rejeitados, bem como enxertos rejeitados cronicamente não apresentaram expressão da HO-1, enquanto enxertos rejeitados agudamente apresentaram maior expressão da enzima. Assim, os autores desse trabalho sugerem que o aumento da HO-1 na rejeição aguda é uma tentativa de manter a viabilidade e função do enxerto, limitando a lesão tecidual, destacando assim, mais uma vez, o papel protetor da HO-1<sup>92</sup>. Em modelos animais, o tratamento de ratos receptores do órgão com um indutor da HO-1 – CoPPIX – impediu a rejeição do enxerto, sendo que uma das explicações para esse fato seria menor vasculopatia<sup>93</sup>. A administração de CoPPIX em ratos doadores também reduziu o infiltrado de células dendríticas e linfócitos T no enxerto, indicando menor imunogenicidade<sup>94</sup>. Não só a indução do HO-1, mas também o uso de cloreto de metileno, um doador de CO, foram capazes de melhorar a função do enxerto<sup>95</sup>, corroborando a ideia de HO-1 como um modulador do sistema imune em favor da aceitação do enxerto.

## REVERSÃO DA FIBROSE RENAL

A necessidade de novas descobertas sobre os mecanismos de progressão da doença renal tem-se tornado cada vez mais urgente nos últimos anos, devido à incidência crescente de pacientes com doença renal crônica em todo o mundo. Independente da doença subjacente, a progressão da fibrose renal subsequente é caracterizada principalmente por uma síntese exagerada e acúmulo anormal de proteínas da matriz extracelular produzidos por células mesenquimais renais. Essas células, principalmente miofibroblastos, são derivadas de uma série de tipos celulares, como músculo esquelético vascular, células mesangiais, células epiteliais tubulares, células endoteliais vasculares ou pericitos. Estudos recentes têm demonstrado que esse processo de produção excessiva da



matriz extracelular pode ser revertido, desde que ocorra modulação negativa dos fatores pró-fibróticos, gerando um desbalanço que beneficiaria os mecanismos citoprotetores. Essa situação é extremamente importante na prática clínica, uma vez que a grande maioria dos pacientes diagnosticados com doença renal crônica já exibe um estágio de fibrose. Assim, quanto maior o número de pesquisas que avaliem a capacidade de remissão do processo fibrótico, melhor pode vir a ser a qualidade de vida dos pacientes em doença renal terminal. A quantidade de trabalhos mostrando a remissão de uma fibrose já estabelecida ainda é pequena, perto da importância que esse processo representa, porém, na última década, esses estudos têm aumentado de maneira satisfatória<sup>96,97</sup>.

Alguns trabalhos têm proposto que o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode representar uma maneira efetiva de reduzir a fibrose renal. Noris *et al* realizaram um alotransplante de rim em ratos e sete semanas após o procedimento cirúrgico um grupo de animais passou a ser tratado com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) – trandolapril –, sendo todos eles sacrificados 13 semanas após o transplante. Os pesquisadores observaram que o tratamento restaurou a função renal para valores semelhantes aos encontrados pré-transplante, além de impedir a progressão de dano glomerular, suprimir a infiltração de linfócitos T no enxerto e reduzir a expressão de fatores quimiotáticos<sup>98</sup>.

Um trabalho recente do mesmo grupo resolveu avaliar se seria possível reverter os danos renais causados pelo diabetes. Nesse modelo, os animais foram nefrectomizados unilateralmente, seguido de administração de estreptozotocina para induzir o diabetes. Após quatro semanas em condições hiperglicêmicas, os animais foram divididos nos seguintes grupos: sem tratamento, tratados com lisinopril (inibidor da ECA), com avosentana (antagonista do receptor de endotelina 1) ou com ambas as drogas. Os animais foram então acompanhados durante mais quatro semanas. Apesar de os tratamentos isolados resultarem em melhora da proteinúria, albuminúria e índice de glomerulosclerose, a administração combinada das duas drogas levou a uma reversão das lesões renais, mantendo a função renal em níveis semelhantes ao grupo controle, preservando a integridade e a função dos podócitos e normalizando a seletividade da barreira glomerular<sup>99</sup>.

Outras drogas estão sendo avaliadas em modelos experimentais e também parecem ter capacidade de reverter a fibrose renal. Nesse grupo, estão incluídos os tratamentos com BMP-7, HGF e indutores da HO-1. Estudos recentes desenvolvidos pelo grupo de Zeisberg *et al* mostraram que a inibição do TGF- $\beta$ , principal fator pró-fibrótico na doença renal, é capaz de reverter *in vitro* o processo de transição epiteliomesenquimal<sup>100,101</sup>. Essa inibição ocorreu via BMP-7, um membro da grande família do TGF- $\beta$ , porém com efeito celular contrário ao principal representante dessa classe<sup>102</sup>. Além disso, a administração sistêmica de BMP-7 recombinante em camundongos com fibrose grave resultou em reversão do

processo fibrótico e reparo das estruturas epiteliais, com repovoamento de células epiteliais saudáveis, todas presumidamente mediadas via transição epiteliomesenquimal. 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>103</sup>.

Outra molécula que parece ser capaz de promover a remissão do processo fibrótico é o HGF (fator de crescimento de hepatócitos). Tal fator parece ser importante para a manutenção do fenótipo epitelial da célula tubular, já que o uso de anticorpos neutralizantes para HGF induziu a expressão de  $\alpha$ -SMA no tecido renal<sup>104</sup>. Em um trabalho, a administração de HGF a camundongos após o estabelecimento de fibrose renal no modelo de OUU reduziu de maneira significativa a progressão da fibrose intersticial. Além disso, o HGF inibiu também a expressão de  $\alpha$ -SMA, de componentes da matriz extracelular, bem como do TGF- $\beta$  e de seu receptor tipo I<sup>105</sup>.

Já descrita anteriormente nesse capítulo, a HO-1 também se mostrou capaz de inibir e reverter a fibrose renal. Um estudo recente mostrou que, em ratos submetidos ao modelo de OUU e que foram tratados com Hemin após o estabelecimento do processo fibrótico, houve uma regulação positiva da HO-1 com subsequente redução do depósito de colágeno e diminuição da expressão de moléculas pró-fibróticas. Além disso, tal trabalho evidenciou que um dos mecanismos envolvidos nessa reversão parece ser a inibição do processo inflamatório. Conseqüentemente, o tratamento promoveu melhora significativa da função renal, com retorno dos níveis de proteinúria e albuminúria a níveis semelhantes ao grupo controle<sup>69</sup>.

Ainda, não podemos deixar de destacar o papel das células-tronco mesenquimais nesse processo de remissão do depósito de matriz extracelular. Um trabalho publicado anteriormente já tinha demonstrado os efeitos benéficos do tratamento com essa linhagem celular no modelo de nefrectomia 5/6<sup>106</sup>. Porém, recentemente, Donizetti-Oliveira *et al*, utilizando o modelo de isquemia grave para gerar a doença renal crônica, demonstraram que o tratamento com células-tronco derivadas de tecido adiposo seis semanas após o procedimento cirúrgico levou à melhora dos parâmetros funcionais, acompanhado de diminuição substancial da produção de colágeno e FSP-1. Além disso, os autores observaram também menor expressão gênica de vimentina e colágeno tipo I, com subsequente maior expressão da citocina imunossupressora IL-10 e aumento da razão BMP-7/TGF- $\beta$ <sup>107</sup>.

Por fim, podemos concluir que os estudos aqui apresentados sugerem que a fibrose renal pode, de fato, ser revertida. Em uma situação de doença renal progressiva, os estímulos pró-fibróticos geram um ambiente favorável ao depósito da matriz extracelular, prejudicando a função do órgão lesado. A fim de restaurar a homeostase tecidual, as células usam fatores antifibróticos citoprotetores, sendo que na maioria das vezes esse mecanismo é ineficiente para impedir o depósito da fibrose.

Porém, se houver aumento desses fatores, o desbalanço passa a ser favorável à regeneração renal e à reversão do processo fibrótico. A descoberta de novas terapias anti-fibróticas pode trazer grandes benefícios para pacientes renais crônicos, atenuando os danos subsequentes à doença e melhorando sua qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vianna H, Soares CMBM, Tavares MS *et al.* Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines. *J Bras Nefrol* 2011; 33: 351-364.
- Eddy AA. Progression in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12: 353-365.
- Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B *et al.* Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 349-363.
- Friedman SL. Mechanisms of disease: Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004; 1: 98-105.
- <http://128.241.200.137/29-11/02-Sesso-AF.pdf>
- Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 684-696.
- Calich V, Vaz C. *Imunologia*. Revinter: São Paulo, 2ª ed, 2009.
- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210.
- Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010; 140: 821-832.
- Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell* 2010; 140: 871-882.
- Vielhauer V, Kulkarni O, Reichel CA, Anders HJ. Targeting the recruitment of monocytes and macrophages in renal disease. *Semin Nephrol* 2010; 30: 318-333.
- Vernon M A, Mylonas KJ, Hughes J. Macrophages and renal fibrosis. *Semin Nephrol* 2010; 30: 302-317.
- Duffield JS. Macrophages and immunologic inflammation of the kidney. *Semin Nephrol* 2010; 30: 234-254.
- Ricardo SD, van Goor H, Eddy AA. Macrophage diversity in renal injury and repair. *J Clin Invest* 2008; 118: 3522-3530.
- Lan HY, Paterson DJ, Atkins RC. Initiation and evolution of interstitial leukocytic infiltration in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 1991; 40: 425-433.
- Nikolic-Paterson DJ, Lan LH, Atkins RC. Macrophages in immune renal injury. In: Neilson EG, Couser WG (eds). *Immunologic Renal Disease*, 2nd ed, Lippincott, Williams & Wilkins: Philadelphia, 2001, pp 609-632.
- Diamond JR, Pesek-Diamond I. Sublethal xirradiation during acute puromycin nephrosis prevents late renal injury: role of macrophages. *Am J Physiol* 1991; 260: F779-F786.
- Holdsworth SR, Neale TJ, Wilson CB. Abrogation of macrophage-dependent injury in experimental glomerulonephritis in the rabbit. Use of an antimacrophage serum. *J Clin Invest* 1981; 68: 686-698.
- Hara M, Batsford SR, Mihatsch MJ *et al.* Complement and monocytes are essential for provoking glomerular injury in passive Heymann nephritis in rats. Terminal complement components are not the sole mediators of proteinuria. *Lab Invest* 1991; 65: 168-179.
- Tang WW, Qi M, Warren JS. Monocyte chemoattractant protein 1 mediates glomerular macrophage infiltration in anti-GBM Ab GN. *Kidney Int* 1996; 50: 665-671.
- Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanisms and functions. *Immunity Rev* 2010; 32: 593-604.
- Wang Y, Wang YP, Zheng G *et al.* Ex vivo programmed macrophages ameliorate experimental chronic inflammatory renal disease. *Kidney Int* 2007; 72: 290-299.
- Vinuesa E, Hotter G, Jung M *et al.* Macrophage involvement in the kidney repair phase after ischaemia/reperfusion injury. *J Pathol* 2008; 214: 104-113.
- Lee S, Huen S, Nishio H *et al.* Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 317-326.
- Kaissling B, Le Hir M. The renal cortical interstitium: morphological and functional aspects. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 247-262.
- John R, Nelson PJ. Dendritic cells in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2628-2635.
- Teteris SA, Engel DR, Kurts C. Homeostatic and pathogenic role of renal dendritic cells. *Kidney Int* 2011; 80: 139-145.
- Macconi D, Chiabrando G, Schiarea S *et al.* Proteasomal processing of albumin by renal dendritic cells generates antigenic peptides. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 123-130.
- Heymann F *et al.* Kidney dendritic cell activation is required for progression of renal disease in a mouse model of glomerular injury. *J Clin Invest* 2009; 119: 1286-1297.
- Tapmeier TT, Feam A, Brown K, *et al.* Pivotal role of CD4<sup>+</sup>T cells in renal fibrosis following ureteric obstruction. *Kidney Int* 2010; 78: 351-362.
- Shappell SB, Gurpinar T, Lechago J *et al.* Chronic obstructive uropathy in severe combined immunodeficient (SCID) mice: lymphocyte infiltration is not required for progressive tubulointerstitial injury. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1008-1017.
- Timoshanko JR, Kitching AR, Semple TJ *et al.* pathogenetic role for mast cells in experimental crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 150-159.
- Holdsworth SR, Summers SA. Role of mast cells in progressive renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2254-2261.
- Kanamaru Y, Scandiuizzi L, Essig M *et al.* Mast cell-mediated remodeling and fibrinolytic activity protect against fatal glomerulonephritis. *J Immunol* 2006; 176: 5607-5615.
- Grande MT, Perez-Barriocana F, López-Novoa JM. Role of Inflammation in túbulo-interstitial damage associated to obstructive nephropathy. *J Inflamm (Lond)* 2010; 7: 19.
- Krieg T, Abraham D, Lafyatis R. Fibrosis in connective tissue disease: the role of the myofibroblast and fibroblast-epithelial cell interactions. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(Suppl 2):S4.
- Neilson EG. Mechanisms of disease: Fibroblasts-a new look at an old problem. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 101-108.
- Abraham DJ, Eckes B, Rajkumar V *et al.* New developments in fibroblast and myofibroblast biology: implications for fibrosis and scleroderma. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 136-143.
- McAnulty RJ. Fibroblasts and myofibroblasts: their source, function and role in disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 666-671.
- Postlethwaite AE, Shigemitsu H, Kanangat S. Cellular origins of fibroblasts: possible implications for organ fibrosis in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 733-738.
- Herzog EL, Bucala R. Fibrocytes in health and disease. *Exp Hematol* 2010; 38: 548-556.
- Bellini A, Mattoli S. The role of the fibrocytes, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses. *Lab Invest* 2007; 87: 858-870.
- Thiery JP, Acloque H, Huang RY *et al.* Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890.
- Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1776-1784.
- Hay ED. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat (Basel)* 1995; 154: 8-20.
- Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: Pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1-12.
- Strutz FM. EMT and proteinuria as progression factors. *Kidney Int* 2009; 75: 475-481.
- Fragiadaki M, Mason RM. Epithelial-mesenchymal transition in renal fibrosis - evidence for and against. *Int J Exp Path* 2011; 92: 143-150.
- Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119: 1420-1428.

50. Iwano M, Plieth D, Danoff TM. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002; 110: 341-350.
51. Ng YY, Huang TP, Yang WC. Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in progressive tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998; 54: 864-876.
52. Bedi S, Vidyasagar A, Djarnali A. Epithelial-to-mesenchymal transition and chronic allograft tubulointerstitial fibrosis. *Transplant Rev* 2008; 22: 1-5.
53. Piera-Velazquez S, Li Z, Jimenez AS. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. *Am J Pathol* 2011; 179: 1074-1080.
54. Arciniegas E, Frid MG, Douglas IS, Stenmark KR. Perspectives on endothelial-to-mesenchymal transition: potential contribution to vascular remodeling in chronic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L1-L8.
55. Eisenberg LM, Markwald RR. Molecular regulation of atrioventricular valvuloseptal morphogenesis. *Circ Res* 1995; 77: 1-6.
56. Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat Med* 2007; 13: 952-961.
57. 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.
58. Hill-Kapturczak N, Chang SH, Agarwal A. Heme oxygenase and the kidney. *DNA Cell Biol* 2002; 21: 307-321.
59. Nath KA, Balla G, Vercellotti GM *et al*. Induction of heme oxygenase is a rapid, protective response in rhabdomyolysis in the rat. *J Clin Invest* 1992; 90: 267-270.
60. Goncalves GM, Cenedeze MA, Feitoza CQ *et al*. The role of heme oxygenase 1 in rapamycin-induced renal dysfunction after ischemia and reperfusion injury. *Kidney Int* 2006; 70: 1742-1749.
61. Shiraishi F, Curtis LM, Truong L *et al*. Heme oxygenase-1 gene ablation or expression modulates cisplatin-induced renal tubular apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F726-F736.
62. Goodman AI, Olszanecki R, Yang LM *et al*. Heme oxygenase-1 protects against radiocontrast-induced acute kidney injury by regulating anti-apoptotic proteins. *Kidney Int* 2007; 72: 945-953.
63. Rezzani R, Rodella L, Buffoli B *et al*. Change in renal heme oxygenase expression in cyclosporine A-induced injury. *J Histochem Cytochem* 2005; 53: 105-112.
64. Iwai T, Kitamoto K, Teramoto K *et al*. Cobalt protoporphyrin attenuates rat obstructive nephropathy: role of cellular infiltration. *Urology* 2008; 72: 432-438.
65. Desbuards N, Hyvelin JM, Machet MC *et al*. Heme oxygenase-1 inducer hemin attenuates the progression of remnant kidney model. *Nephron Exp Nephrol* 2009; 113: e35-e44.
66. 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.
67. Pat B, Yang T, Kong C *et al*. Activation of ERK in renal fibrosis after unilateral ureteral obstruction: modulation by antioxidants. *Kidney Int* 2005; 67: 931-943.
68. Kim JH, Yang JI, Jung MH *et al*. Heme oxygenase-1 protects rat kidney from ureteral obstruction via an antiapoptotic pathway. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1373-1381.
69. Correa-Costa M, Semedo P, Monteiro AP *et al*. Induction of heme oxygenase-1 can halt and even reverse renal tubule-interstitial fibrosis. *PLoS One* 2010; 5: e14298.
70. Tanaka T, Kojima I, Ohse T *et al*. Cobalt promotes angiogenesis via hypoxia-inducible factor and protects tubulointerstitium in the remnant kidney model. *Lab Invest* 2005; 85: 1292-1307.
71. Tanaka T, Matsumoto M, Inagi R *et al*. Induction of protective genes by cobalt ameliorates tubulointerstitial injury in the progressive Thy1 nephritis. *Kidney Int* 2005; 68: 2714-2725.
72. (USRDS). URDS: Annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. In Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Kidney Disease, 2003.
73. Wolfe RA, Port FK, Webb RL *et al*. Introduction to the excerpts from the United States Renal Data System 1999 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: S1-3.
74. Fu SH, Hsu BR, Juang JH *et al*. Cobalt-protoporphyrin treatment enhances murine islets engraftment. *Transplant Proc* 2004; 36: 2205-2206.
75. Hsu BR, Chen ST, Fu SH. A single-dose of cobalt-protoporphyrin protects islet beta cells from glucocorticoid suppression. *Transplant Proc* 2005; 37: 1826-1827.
76. Ndisang JF, Jadhav A. The heme oxygenase system attenuates pancreatic lesions and improves insulin sensitivity and glucose metabolism in deoxycorticosterone acetate hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R211-R223.
77. Ndisang JF, Lane N, Syed N *et al*. Up-regulating the heme oxygenase system with hemin improves insulin sensitivity and glucose metabolism in adult spontaneously hypertensive rats. *Endocrinology* 2010; 151: 549-560.
78. Ohtomo S, Nangaku M, Izuhara Y *et al*. Cobalt ameliorates renal injury in an obese, hypertensive type 2 diabetes rat model. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1166-1172.
79. 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.
80. Cheng X, Siow RC, Mann GE. Impaired redox signaling and antioxidant gene expression in endothelial cells in diabetes: a role for mitochondria and the nuclear factor-E2-related factor 2-Kelch-like ECH-associated protein 1 defense pathway. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14: 469-487.
81. Li H, Zhang L, Wang F *et al*. Attenuation of glomerular injury in diabetic mice with tert-butylhydroquinone through nuclear factor erythroid 2-related factor 2-dependent antioxidant gene activation. *Am J Nephrol* 2011; 33: 289-297.
82. Li H, Wang F, Zhang L *et al*. Modulation of Nrf2 expression alters high glucose-induced oxidative stress and antioxidant gene expression in mouse mesangial cells. *Cell Signal* 2011; 23: 1625-1632.
83. Bagozzi D: WHO proposes global agenda on transplantation. *World Health Organization - Media Communication*, 2007.
84. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH *et al*. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364: 1814-1827.
85. McLaren AJ, Jassem W, Gray DW *et al*. Delayed graft function: risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long-term survival in cadaveric renal transplantation. *Clin Transplant* 1999; 13: 266-272.
86. Baan C, Peeters A, Lemos F *et al*. Fundamental role for HO-1 in the self-protection of renal allografts. *Am J Transplant* 2004; 4: 811-818.
87. Courtney AE, McNamee PT, Nelson WE *et al*. Does angiotensin blockade influence graft outcome in renal transplant recipients with IgA nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3550-3554.
88. Katana E, Skoura L, Giakoustidis D *et al*. Association between the heme oxygenase-1 promoter polymorphism and renal transplantation outcome in Greece. *Transplant Proc* 2010; 42: 2479-2485.
89. August C, Brockmann J, Vowinkel T *et al*. Stress associated proteins metallothionein, HO-1 and HSP 70 in human zero-hour biopsies of transplanted kidneys. *Virch Arch* 2006; 449: 192-199.
90. Ollinger R, Kogler P, Biebl M *et al*. Protein levels of heme oxygenase-1 during reperfusion in human kidney transplants with delayed graft function. *Clin Transplant* 2008; 22: 418-423.
91. Lemos FB, Ijzermans JN, Zondervan PE *et al*. Differential expression of heme oxygenase-1 and vascular endothelial growth factor in cadaveric and living donor kidneys after ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3278-3287.
92. Avihingsanon Y, Ma N, Csizmadia E *et al*. Expression of protective genes in human renal allografts: a regulatory response to injury associated with graft rejection. *Transplantation* 2002; 73: 1079-1085.
93. Bedard EL, Jiang J, Parry N *et al*. Peritransplant treatment with cobalt protoporphyrin attenuates chronic renal allograft rejection. *Transpl Int* 2005; 18: 341-349.



94. Martins PN, Kessler H, Jurisch A *et al.* Induction of heme oxygenase-1 in the donor reduces graft immunogenicity. *Transplant Proc* 2005; 37: 384-386.
95. Martins PN, Reuzel-Selke A, Jurisch A *et al.* Induction of carbon monoxide in the donor reduces graft immunogenicity and chronic graft deterioration. *Transplant Proc* 2005; 37: 379-381.
96. Giannico G, Yang H, Neilson EG *et al.* Dystroglycan in the diagnosis of FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1747-1753.
97. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357: 1601-1608.
98. 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.
99. Gagliardini E, Corna D, Zoja C *et al.* Unlike each drug alone, lisinopril if combined with avosentan promotes regression of renal lesions in experimental diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F1448-1456.
100. 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.
101. Zeisberg M, Shah AA, Kalluri R. Bone morphogenic protein-7 induces mesenchymal to epithelial transition in adult renal fibroblasts and facilitates regeneration of injured kidney. *J Biol Chem* 2005; 280: 8094-8100.
102. Zeisberg M, Kalluri R. The role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis. *J Mol Med (Berl)* 2004; 82: 175-181.
103. 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.
104. Liu Y, Rajur K, Tolbert E *et al.* Endogenous hepatocyte growth factor ameliorates chronic renal injury by activating matrix degradation pathways. *Kidney Int* 2000; 58: 2028-2043.
105. Yang J, Liu Y. Delayed administration of hepatocyte growth factor reduces renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F349-F357.
106. Semedo P, Correa-Costa M, Antonio Cenedeze M *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.
107. Donizetti-Oliveira C, Semedo P, Burgos-Silva M *et al.* Adipose tissue-derived stem cell treatment prevents renal disease progression. *Cell Transplant* 2012 (in press).

## EXERCÍCIO E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Marcos Antonio do Nascimento

Bruna dos Santos Lourenço

Elisa Mieko Suemitsu Higa



## DOENÇA RENAL CRÔNICA

Atualmente, a doença renal crônica (DRC) é definida com base em mudanças no ritmo de filtração glomerular (RGF) e/ou dano parenquimal presente por pelo menos três meses<sup>1</sup>. A DRC é baseada em três componentes: 1. componentes anatômicos ou estruturais (marcadores de danos renais); 2. componentes funcionais (baseados no RFG); e 3. componente temporal<sup>2</sup>. Com base nesta definição, o paciente com DRC é qualquer indivíduo que, independentemente da causa, apresenta RFG < 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou então > 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> com pelo menos um marcador de dano parenquimal (por exemplo, proteinúria) presente há pelo menos três meses<sup>1</sup>.

A DRC tem recebido crescente atenção da comunidade científica internacional, com recentes estudos demonstrando sua alta prevalência. Uma análise transversal do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), com uma amostra nacional representativa de adultos (n = 13.233), com idade média de 20 anos, conduzido entre 1999 e 2004, demonstrou que aproximadamente 13% da população de adultos norte-americanos tinham DRC entre os estágios 1 e 4<sup>3</sup>.

O censo de diálise 2010 realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) demonstrou que o total estimado de pacientes em tratamento dialítico foi de 92.091, sendo 67,7% destes com faixa etária entre 19 e 64 anos, tendo como diagnóstico de base para a DRC, com maior frequência, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), 35,2%, seguida pelo *diabetes mellitus* (DM), 27,5%<sup>4</sup>. A extrapolação dos resultados da população brasileira sugere que cerca de 2,9 milhões de brasileiros teriam um terço ou menos de RFG em relação às pessoas normais<sup>5</sup>.

A falta de sintomas em pacientes com estágio inicial da DRC requer que médicos mantenham um índice

adequado de suspeita em todos os pacientes, especialmente naqueles com fatores de risco farmacológico ou sociodemográficos para o desenvolvimento da DRC<sup>1</sup>.

Aproximadamente 91% dos pacientes diagnosticados com DRC em estágio terminal iniciam a hemodiálise como meio de terapia renal substitutiva (TRS)<sup>6</sup>. Em 2009, o número estimado de óbitos foi de 13.235, sendo as causas principais de ordem cardiovascular (35%), infecciosa (24%), cerebrovascular (9%), neoplasia (7%), outras (24%) e indeterminada (8%)<sup>7</sup>.

McLaughlin *et al*<sup>8</sup> avaliaram o custo financeiro da manutenção da DRC nos pacientes que são encaminhados para um nefrologista no início ou no estágio terminal da doença. Avaliaram-se os custos totais nos cuidados com os pacientes, o tempo de vida destes pacientes, o tempo de vida livre da TRS e os dias de internação hospitalar. Para os grupos que foram encaminhados no início e no estágio terminal, a média total dos custos após cinco anos foi de US 87.771,00 e US 110.056,00; a média de tempo de vida foi de 3,5 e 3,3 anos, e o tempo de vida dos pacientes sem TRS foi de 2,2 e 1,8 anos, respectivamente. Além disso, pacientes com acompanhamento nefrológico no início da doença ficaram a metade do tempo no hospital (25 dias), comparados aos pacientes que foram encaminhados tardiamente (41 dias). Isto demonstra que os pacientes que provavelmente vão progredir para óbito no primeiro ano de diálise são os encaminhados tardiamente ao nefrologista<sup>9</sup>.

Estes achados realçam a importância da prevenção e encorajamento de outros profissionais da saúde, especialmente cardiologistas, endocrinologistas, clínicos, urologistas e geriatras que frequentemente lidam com pacientes portadores de riscos para DRC ao encaminhamento a um grupo de acompanhamento com nefrologista ou grupo de especialistas em nefrologia o mais "cedo" possível<sup>1</sup>.

Claramente, a probabilidade de que a DRC progredirá será determinada por complexas interações envolvendo vários fatores clínicos, ambientais e genéticos. Os principais fatores clínicos são: idade, sexo, diabetes, hipertensão, proteinúria, anemia, complicações metabólicas, obesidade, tabagismo e dislipidemia. Por exemplo, a etiologia da nefropatia mais comum que resulta em DRC e doença renal crônica terminal (DRCT) tem tendências familiares<sup>1</sup>.

Resumindo, as metas para uma ótima manutenção da DRC baseiam-se em seu diagnóstico precoce, encaminhamento adequado para os cuidados nefrológicos, tratamento da doença e prevenção de complicações cardiovasculares. Para completar estas metas, é importante estimar o RFG e mensurar a albumina regularmente em pacientes com risco de doenças cardiovasculares (DCV), realizar o encaminhamento rápido de casos recentes diagnosticados para um grupo de acompanhamento com especialistas em nefrologia e garantir o bom tratamento da pressão arterial, proteinúria, diabetes, peso corporal, anemia, hiperparatireoidismo, dislipidemia e subnutrição. Pacientes que participaram de cuidados interdisciplinares apresentaram aumento na taxa de sobrevivência, comparado aos cuidados apenas pelo nefrologista<sup>1</sup>.

Yeoh *et al*<sup>2</sup> compararam 68 pacientes que participaram de um programa educacional pré-dialise com 35 pacientes que não participaram do programa, concluindo que os pacientes que participaram do programa educacional em clínicas interdisciplinares tiveram menos visitas a salas de emergências, menos hospitalizações e menor tempo de uso de cateter no início da diálise.

Pacientes com complexas e multifacetadas doenças, tais como a DRC, precisam de cuidados focados e especializados derivados dos diferentes profissionais da saúde. Assim, o aconselhamento dietético a respeito do consumo de sal e proteína, observando e assegurando a medicação, auxiliando na burocracia para obter medicamentos especiais gratuitamente (eritropoietina e calcitriol), aconselhamento no peso e desistência do cigarro, minimização do absenteísmo na clínica, suporte psicológico, melhora do controle da pressão arterial e melhor uso de medicações renoprotetoras e cardioprotetoras, otimização do controle da glicemia, correção da anemia e metabolismo mineral, correção do balanço acidobásico, planejamento eletivo da inserção do cateter ou fistula funcional a tempo para o início da diálise, incentivo de preferência pelo transplante, manutenção da saúde oral, programas de reabilitação com exercícios, fácil acesso aos especialistas (urologistas, cirurgias vasculares, cardiologistas, ginecologistas) são fácil e efetivamente implementados quando estas tarefas que consomem tempo são compartilhadas por nefrologistas, enfermeiros, nutricionistas, assistentes sociais, psicólogos e, em alguns programas, farmacêuticos, cirurgiões-dentistas e profissionais da educação física<sup>1</sup>.

## INFLAMAÇÃO

A DRC é uma condição crônica inflamatória refletida pelo elevado nível circulante de proteínas, especialmente a

proteína-C reativa e citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>11</sup>. Acredita-se que o estresse oxidativo excessivo juntamente com a uremia desempenham um papel crítico no desenvolvimento da inflamação crônica nos pacientes<sup>12</sup>.

O estresse oxidativo contribui para a inflamação por meio da ativação do fator de transcrição NF- $\kappa$ B, mediador da expressão de citocinas pró-inflamatórias associado à resposta imune e inflamatória<sup>13</sup>.

A inflamação e o estresse oxidativo possuem um papel significativo no desenvolvimento da aterosclerose nos portadores de DRC, estando também relacionados com a patogênese de doenças cardiovasculares, como rigidez arterial, hipertrofia ventricular esquerda, diminuição da função cardíaca e aumento na espessura da parede arterial (espessura da íntima)<sup>14,15</sup>.

O resultado dessas anormalidades que acometem os portadores de DRC é o aumento de riscos cardiovasculares, 30 vezes maiores em pacientes em hemodiálise quando comparados com indivíduos do mesmo sexo e idade da população geral<sup>16</sup>.

A diminuição da função muscular, desempenho físico durante a realização de exercícios e demais anormalidades que acometem os portadores de DRC começam no início da doença, progredindo conforme seu estágio<sup>17</sup>.

Acredita-se que o transtorno metabólico encontrado nos pacientes com DRC ocorre em virtude da degradação proteica exagerada em relação à sua síntese. Fatores que contribuem para o balanço proteico negativo incluem redução na ingestão de nutrientes, efeito catabólico do processo de TRS, resistência à insulina, alterações hormonais, anemia e condições mórbidas como frequentes hospitalizações, depressão e gastroparesias<sup>18</sup>.

## EXERCÍCIOS

Compreende-se como "aptidão física" a capacidade que um indivíduo possui para executar níveis de moderada a vigorosa atividade de vida diária, sem fadiga, tendo condições de mantê-la ao longo da vida<sup>19</sup>.

Sabe-se que a resposta adaptativa ao treinamento é complexa, incluindo fatores periféricos, centrais, estruturais e funcionais<sup>20</sup>.

Nas últimas décadas, têm-se estudado os efeitos contínuos (crônicos) proporcionados pelo exercício no organismo, havendo uma dose-resposta com relação aos benefícios obtidos por meio de diferentes quantidades de atividade física que os indivíduos realizam durante a semana, intensidade do treino, duração de cada sessão e frequência<sup>21,22</sup>.

O exercício físico aeróbico é todo tipo de atividade que utiliza o oxigênio como forma predominante para a obtenção de energia, durante a realização do trabalho, o "metabolismo aeróbico", onde ocorrem reações catabólicas que produzem energia. O oxigênio é o captador final de elétrons na cadeia respiratória, combinando-se com o hidrogênio para a formação de água e possibilitando a alta capacidade de produção de adenosina trifosfato (ATP)<sup>23</sup>.



Como parâmetro para se classificar o condicionamento cardiorrespiratório de um indivíduo utilizam-se: o volume máximo de oxigênio ( $VO_{2max}$ ), que representa a quantidade máxima de oxigênio que poderá ser captada, transportada e consumida pelo metabolismo celular enquanto a pessoa realiza um exercício, como, por exemplo, caminhada, corrida ou bicicleta, e também o consumo de oxigênio no pico de esforço conhecido como  $VO_{2pico}$ , que determina o limiar anaeróbio<sup>24</sup>.

Caracteriza-se como exercício anaeróbico a atividade realizada em alta intensidade, em curto período de tempo, onde o metabolismo predominante para a obtenção de energia é por meio da fosfocreatina e da glicose (glicolítico) proveniente da degradação dos carboidratos, podendo ter ou não a formação de ácido láctico, dependendo da duração e intensidade do exercício. Alguns exemplos de exercícios e esportes nesta categoria são musculação, levantamento de peso e corridas curtas<sup>25</sup>.

Um dos meios utilizados para se calcular a força muscular é por meio de avaliação dinâmica chamada teste de uma repetição máxima (1-RM), cujo objetivo é determinar a maior carga que poderá ser sustentada em uma única repetição do movimento; o valor obtido neste procedimento refere-se à quantidade máxima de peso levantado uma única vez, de forma correta, durante um exercício de levantamento de peso. Inicialmente, estima-se uma carga abaixo da capacidade do indivíduo, acrescentando-se peso progressivamente, até a obtenção da capacidade máxima de levantamento, repetindo-se este movimento por três vezes, com repouso de no máximo 5 minutos entre eles<sup>23</sup>.

## EXERCÍCIOS AERÓBICOS

Estudos de capacidade física e treinamento frequentemente relatam baixa tolerância ao exercício em pacientes dialíticos<sup>26</sup>. De fato, muitos estudos indicam que pacientes dialisados são profundamente descondicionados e frequentemente fracos<sup>27,28</sup>.

A baixa tolerância ao exercício é atribuída a fatores periféricos, uma vez que, mesmo com aumento da disponibilidade de oxigênio livre e tratamento da anemia, os pacientes continuam com intolerância ao exercício<sup>29</sup>.

As alterações físicas e psicológicas dos portadores de DRC em hemodiálise (HD) são aqueles que predisõem ao sedentarismo dessa população, sendo a prescrição de exercícios físicos uma prática rara, especialmente no Brasil<sup>30</sup>.

Dados de um trabalho realizado no Centro de Estudo Nefrológico de Cuiabá demonstraram que a prevalência de sedentarismo em 46 pacientes era de 48% antes de iniciarem a HD, passando estes valores para 83% após o início do tratamento dialítico<sup>31</sup>.

Os baixos níveis de atividade física observados nesta população podem levar à obesidade, um preditor negativo de sobrevivência, uma vez que está também relacionada ao processo de inflamação<sup>32</sup>. Sabe-se, atualmente, que a obesidade é um fator importante na progressão da DRC<sup>33</sup>.

Pacientes em HD são significativamente menos ativos do que sedentários controles sem DRC com a mesma idade, e sua atividade física diminui 3,4% a cada mês após o início da diálise<sup>34,35</sup>.

A falta de atividade física também é um fator prognóstico negativo em pacientes em HD, visto que pacientes sedentários têm risco de mortalidade 62% maior em um ano do que aqueles que são mais ativos<sup>36</sup>.

Johansen *et al*<sup>28</sup> demonstraram que pacientes dialisados apresentam área contrátil muscular do quadríceps atrofiada em comparação a controles saudáveis, até quando corrigido por níveis habituais de atividade. Eles demonstraram que essa atrofia foi proporcional à fraqueza muscular e à redução do desempenho físico, como determinado pela velocidade no caminhar.

O treinamento com exercícios aeróbicos vem sendo examinado mais frequentemente como uma medida terapêutica para a melhora da capacidade física. Tipicamente, o treinamento aeróbico melhora o  $VO_{2pico}$  em aproximadamente 16% em pacientes dialisados recebendo eritropoietina<sup>26,37</sup>.

A realização de exercícios traz, além dos benefícios relacionados ao sistema cardiovascular, benefícios secundários como a melhora da aderência, quebra da monotonia do procedimento e aumento da eficácia da diálise<sup>30</sup>.

A principal causa de morbidade e mortalidade em DRC são as DCV. As DCV contribuem para a redução da capacidade funcional, para a tolerância reduzida à realização de exercícios e, conseqüentemente, para o aumento da dificuldade em realizar as atividades de vida diária<sup>38,39</sup>. Outros fatores contribuem para a diminuição da capacidade funcional em pacientes com DRC, como a uremia, a fraqueza muscular, a anemia, o sedentarismo e a desnutrição, entre outros<sup>39,42</sup>.

Utilizando como parâmetro o  $VO_{2max}$  para avaliar a capacidade funcional, Painter *et al*<sup>43</sup> demonstraram que pacientes dialisados possuem em média 64% do  $VO_{2max}$  de indivíduos saudáveis sedentários da mesma faixa etária<sup>39</sup>. Sietsema *et al*<sup>40</sup> demonstraram que, quando o  $VO_{2max}$  atinge valores menores que 17,5 mL/kg/min há aumento no índice de mortalidade nestes pacientes.

Após 18 semanas de treinamento físico aeróbico, os pacientes em HD que realizaram exercícios demonstraram aumento de 144% no teste de resistência aeróbica (5,5 ± 2 para 13,2 ± 3 minutos), enquanto aqueles que não se exercitaram reduziram sua seu desempenho no teste em 15%. O pico de  $VO_2$  aumentou em média 22% nos pacientes em diálise que faziam exercícios.

Antes do treinamento, os sujeitos alcançaram em média 57% do  $VO_{2pico}$  de sujeitos saudáveis; após o treinamento, este valor aumentou para 69%. Neste estudo, apesar do aumento no  $VO_{2pico}$  nos pacientes em HD que treinaram, este ainda se encontrava 30% abaixo em relação ao grupo saudável. É possível que o curto tempo de treinamento, a baixa intensidade absoluta, a condição da ureia, incluindo a possibilidade de miopatia urêmica e/ou condições de comorbidades dos pacientes, contribuam para a falha da recuperação da função aeróbica aos níveis observados na população saudável.

Após o treinamento, a diferença inicial de 29% no resultado do teste de 5RM entre pacientes em HD que se exercitaram foi reduzida, aproximando-se aos valores das pessoas saudáveis<sup>37</sup>.

Os pacientes dialisados apresentaram melhora da função muscular, incluindo aumentos significantes na força das pernas (16%), redução da fadigabilidade (53%) e uma tendência para o aumento na força de extensão dos joelhos (29%). Os achados de melhora da função muscular e desempenho físico com treinamento aeróbico podem ser explicados pela nítida fraqueza muscular dos pacientes dialisados<sup>37</sup>.

Wilund *et al*<sup>44</sup>, ao realizarem um estudo piloto utilizando o exercício aeróbico (bicicleta) intradiálise, encontraram diferença estatística significativa pré e pós-treinamento, com relação à redução das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), juntamente com a redução da atividade da fosfatase alcalina. Observou-se ainda no mesmo estudo aumento da distância percorrida (15%) no grupo exercício e redução no nível de gordura epicárdica, um forte preditor de risco para doenças cardiovasculares.

Indivíduos em estado de descondição exibem melhores ganhos iniciais na função muscular, como resultado de um treinamento, devido a um grande potencial de adaptação<sup>45</sup>. Assim, treinamento de exercícios aeróbicos até com baixas intensidades pode fornecer força adequada para a melhora da função muscular em pacientes dialisados<sup>37</sup>.

## EXERCÍCIOS DE FORÇA

A perda de energia proteica na doença renal crônica está geralmente presente e representa um motivo importante para o aumento de hospitalizações e risco de morte para esta população<sup>46,47</sup>. Estudos a longo prazo indicam efeito benéfico limitado dos exercícios no aumento proteico muscular em pacientes com DRC<sup>48,49</sup>.

Estudo realizado na França demonstrou que a massa muscular e a concentração de creatinina plasmática são preditores de sobrevida em DRC<sup>46</sup>. Sendo assim, a baixa capacidade física observada pelo  $VO_{2\text{pico}}$ , a perda da massa muscular e a redução do desempenho físico e funcional podem contribuir para alta prevalência de morte e hospitalização nestes pacientes, podendo ser modificadas por meio de uma intervenção com exercícios<sup>41,49</sup>.

Castaneda *et al*<sup>50</sup> demonstraram que exercícios de força aumentam significativamente fibras musculares dos tipos I e II, com conseqüente hipertrofia detectada por meio de biópsia muscular, apesar de mudanças não significantes na área transversal do músculo interno da coxa, avaliado por escaneamento tomográfico computadorizado.

Lourenço *et al*<sup>51</sup>, ao aplicarem seis semanas de exercício resistido intradiálise com intensidade baixa a moderada, observaram melhora significativa de força muscular nos membros superiores e inferiores, sendo 14% maior para ombro e bíceps, 25% maior para tríceps e 43% maior para quadríceps, que foram refletidos nas

atividades de vida diária (AVDs) dos pacientes por meio da menor fadiga muscular para caminhar, subir escadas e agachar-se para pegar objetos do chão.

Um ensaio clínico randomizado com treinamento resistido (TR) de alta intensidade em pacientes durante a HD, utilizando pesos livres, caneleiras e bandas elásticas, mostrou que o grupo que realizou o treinamento obteve diferenças significativas em relação a aumentos na força total, peso corporal, índice de massa corporal (IMC), circunferência do braço, da coxa e redução de infiltração lipídica intramuscular no quadríceps, juntamente com a diminuição da proteína C-reativa (PCR), um marcador inflamatório<sup>49</sup>.

Há estudos observando não só o efeito crônico do TR, mas também seu efeito agudo por meio de uma única sessão de exercício resistido intradiálise. O estudo de Majchrzak *et al*<sup>53</sup>, utilizando a suplementação nutricional por via oral específica para pacientes com doença renal em estágio terminal (NEFRO<sup>®</sup>), verificaram que tanto a suplementação sozinha como a associada ao exercício resistido obtiveram efeito anabólico. No entanto, na fase pós HD, observou-se que no grupo exercício com suplementação houve aumento significativo no equilíbrio de proteína por via intramuscular quando comparado somente com a suplementação.

## EFEITOS ADVERSOS DOS EXERCÍCIOS NA DRC E ADERÊNCIA AO EXERCÍCIO

A faixa etária da maioria dos pacientes com DRC em diálise, no Brasil, é de 40 a 59 anos, segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia<sup>7</sup>. No estudo de Daul *et al*<sup>4</sup> os autores notaram que a aderência às sessões de exercícios foi mais elevada em pacientes com idade mais avançada do que em pacientes mais jovens. A aderência em pacientes mais idosos tende a ser maior devido à debilidade física e funcional desses pacientes, na esperança de melhora geral do seu quadro de saúde global, o que não é observado em pacientes mais jovens.

Previamente às realizações dos exercícios, existem alguns fatores limitantes ao início da sessão de exercício, como, exemplo, níveis pressóricos elevados, hipotensão intradiálise, queixas algicas e de dispneia, dificuldade de acesso vascular e ganho excessivo de peso no período interdialítico<sup>55</sup>.

Fatores que levam a uma função física limitada e à opção por não realização de uma atividade física são: insuficiência renal em si (efeitos colaterais do processo e mal-estar) e comorbidades que se unem aos efeitos citados no parágrafo, levando ao desencorajamento da prática de exercício<sup>34</sup>.

A falta de motivação também contribui para o abandono dos programas de treinamento a longo prazo para pacientes com DRC em diálise<sup>55,56</sup>. No estudo de Reboredo *et al*<sup>55</sup>, a aderência ao programa de exercício durante as sessões de hemodiálise foi de 65%; já no estudo de Miller *et al*<sup>57</sup>, em um programa com exercícios aeróbicos durante a sessão de HD, com duração de seis meses, a

aderência foi ainda menor (56%). Em contrapartida, em protocolos mais curtos, como o de Moug *et al*<sup>58</sup>, que aplicaram um programa de exercícios de seis semanas durante a hemodiálise, a aderência foi de 99%.

A maior e mais frequente preocupação da realização dos exercícios durante a HD refere-se à possibilidade de complicações. Sabemos que o processo de hemodiálise *per se* acarreta algumas complicações agudas como câimbras, hipotensão, náuseas, arritmias, cefaleia, vômitos, entre outros<sup>59</sup>, porém estas complicações poderiam ser aumentadas pela prática de exercícios durante a HD.

O grupo alemão responsável por um programa de exercícios em pacientes com DRC, totalizando mais de 50 mil sessões individuais de exercícios, observou que as complicações mais comuns foram episódios de câimbras em alguns pacientes durante a realização de exercícios durante a HD<sup>54</sup>. O grupo ainda ressalta que uma supervisão adequada é muito importante para a segurança e redução de ocorrências de complicações durante a realização de exercícios na sessão de HD.

Um estudo de revisão teve como finalidade discutir a segurança do treinamento nesta população, juntamente com o tipo de modalidade e os efeitos que esses exercícios acarretavam nos pacientes com DRC, concluindo que a atividade física realizada intra ou interdialise promove de maneira segura benefícios, como eficiência na diálise, melhora da capacidade funcional, condicionamento físico e capacidade cardiorrespiratória<sup>52</sup>.

Algumas causas de interrupção do exercício aeróbico no protocolo de Reboredo *et al*<sup>55</sup> foram: elevação excessiva da pressão arterial (19,8%), relato de cansaço intenso (16%), queda sustentada da pressão arterial (11%), dor em membros inferiores (9%), dispnéia desproporcional à intensidade do esforço (8%), outros (34%).

## Agradecimentos

Ao mestre Adelson Marçal Rodrigues e à mestrandia Giovana Rita Punaro que ajudaram na revisão deste capítulo, e a todos os integrantes do Laboratório de Óxido Nítrico e Estresse Oxidativo da Universidade Federal de São Paulo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol* 2011; 33: 93-108.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.
3. Saydah S, Eberhardt M, Rios-Burrows N *et al*. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors-United States, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 161-165.
4. SBN: Censo de Diálise SBN 2010, in: <http://www.sbn.org.br/leigos/index.php?censo>, 2011.
5. Fernandes N, Bastos RMR, Bastos MG. Diagnóstico da doença renal crônica a partir da filtração glomerular estimada: CKD-EPI ou MDRD (abstract). *Congr Bras Nefrol* 2010, pp 506.
6. Cheema BS, Singh MA. Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: a systematic review of clinical trials. *Am J Nephrol* 2005; 25: 352-364.
7. Sesso R de C, Lopes AA, Thome FS *et al*. Brazilian dialysis census, 2009. *J Bras Nefrol* 2010; 32: 374-378.
8. McLaughlin K, Manns B, Culleton B *et al*. An economic evaluation of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1122-1128.
9. Israni A, Korzelius C, Townsend R *et al*. Management of chronic kidney disease in an academic primary care clinic. *Am J Nephrol* 2003; 23: 47-54.
10. Yeoh HH, Tiquia HS, Abcar AC *et al*. Impact of predialysis care on clinical outcomes. *Hemodial Int* 2003; 7: 338-341.
11. Caglar K, Hakim RM, Ikizler TA. Approaches to the reversal of malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Nutr Rev* 2002; 60: 378-387.
12. Himmelfarb J. Oxidative stress in hemodialysis. *Contrib Nephrol* 2008; 161: 132-137.
13. Lavrovsky Y, Chatterjee B, Clark RA *et al*. Role of redox-regulated transcription factors in inflammation, aging and age-related diseases. *Exp Gerontol* 2000; 35: 521-532.
14. 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.
15. Guerin AP, London GM, Marchais SJ *et al*. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-1021.
16. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC *et al*. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.
17. Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM *et al*. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1539-1547.
18. Ikizler TA, Himmelfarb J. Muscle wasting in kidney disease: Let's get physical. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2097-2098.
19. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR *et al*. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 1334-1359.
20. Astrand P, Rodahl K (eds). *Textbook of Work Physiology*, 3<sup>rd</sup> ed. McGraw Hill: New York, 1986.
21. Fletcher GF, Balady G, Blair SN *et al*. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 94: 857-862.
22. Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS, Jr. Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. *JAMA* 1995; 273: 1179-1184.
23. McArdle WD, Katch FI, Katch VL (eds). *Fisiologia do Exercício: Nutrição, Energia e Desempenho Humano*, 7<sup>a</sup> ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2011.
24. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA *et al*. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1694-1740.
25. Pereira B, Souza Jr TP (eds). *Metabolismo Celular e Exercício Físico*, 2<sup>a</sup> ed. Phorte: Rio de Janeiro, 2007.
26. Johansen KL. Physical functioning and exercise capacity in patients on dialysis. *Adv Ren Replace Ther* 1999; 6: 141-148.
27. Kopple JD, Storer T, Casburi R. Impaired exercise capacity and exercise training in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2005; 15: 44-48.



28. Johansen KL, Shubert T, Doyle J *et al.* Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int* 2003; **63**: 291-297.
29. Headley S, Germain M, Mailloux P *et al.* Resistance training improves strength and functional measures in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; **40**: 355-364.
30. Reboredo MdM, Henrique DMN, Bastos MG *et al.* Exercício físico em pacientes dialisados. *Rev Bras Med Esporte* 2007; **13**: 427-430.
31. Pauletto C, Lima MAVP. A prática da atividade física de pacientes com insuficiência renal crônica e diabetes mellitus submetidos a hemodiálise. *Connection Line: Revista Eletrônica do Univag* 2009; 1-16.
32. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J *et al.* Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr* 2007; **86**: 633-638.
33. Ting SM, Nair H, Ching I *et al.* Overweight, obesity and chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009; **112**: c121-c127; discussion c127.
34. Johansen KL, Kayser GA, Young BS *et al.* Longitudinal study of nutritional status, body composition, and physical function in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2003; **77**: 842-846.
35. Johansen KL, Chertow GM, Ng AV *et al.* Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int* 2000; **57**: 2564-2570.
36. O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P *et al.* Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis* 2003; **41**: 447-454.
37. Storer TW, Casaburi R, Sawelson S *et al.* Endurance exercise training during haemodialysis improves strength, power, fatigability and physical performance in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 1429-1437.
38. Koufaki P, Naish PF, Mercer TH. Reproducibility of exercise tolerance in patients with end-stage renal disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; **82**: 1421-1424.
39. Painter P, Messer-Rehak D, Hanson P *et al.* Exercise capacity in hemodialysis, CAPD, and renal transplant patients. *Nephron* 1986; **42**: 47-51.
40. Sietsema KE, Amato A, Adler SG *et al.* Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; **65**: 719-724.
41. Kouidi E, Albani M, Natsis K *et al.* The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13**: 685-699.
42. Sietsema KE, Hiatt WR, Esler A *et al.* Clinical and demographic predictors of exercise capacity in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: 76-85.
43. Painter P, Carlson L, Carey S *et al.* Physical functioning and health-related quality-of-life changes with exercise training in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; **35**: 482-492.
44. Wilund KR, Tomayko EJ, Wu PT *et al.* Intradialytic exercise training reduces oxidative stress and epicardial fat: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 2695-2701.
45. Fleck SJ, Kraemer WJ (eds). *Designing Resistance Training Programs*, 2<sup>nd</sup> ed. Champaign, Human Kinetics, New York, 1997.
46. Destmeules S, Levesque R, Jausset I *et al.* Creatinine index and lean body mass are excellent predictors of long-term survival in haemodiafiltration patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 1182-1189.
47. Pupim LB, Ikizler TA. Assessment and monitoring of uremic malnutrition. *J Ren Nutr* 2004; **14**: 6-19.
48. Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK *et al.* Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: A randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 2307-2314.
49. Cheema B, Abas H, Smith B *et al.* Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 1594-1601.
50. Castaneda C, Gordon PL, Uhlin KL *et al.* Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; **135**: 965-976.
51. Lourenço BS, Nascimento MA, Rosa TS *et al.* Efeito do exercício resistido intradiálise em pacientes com doença renal crônica. *XVII Congresso Paulista de Nefrologia*, Atibaia, SP, 2011.
52. Najas CS, Pissulin FDM, Pacagnelli FL *et al.* Segurança e eficácia do treinamento físico na insuficiência renal crônica. *Rev Bras Med Esporte* 2009; **15**: 384-388.
53. Majchrzak KM, Pupim LB, Flakoll PJ *et al.* Resistance exercise augments the acute anabolic effects of intradialytic oral nutritional supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23**: 1362-1369.
54. Daul AE, Schafers RF, Daul K *et al.* Exercise during hemodialysis. *Clin Nephrol* 2004; **61**(Suppl 1): S26-S30.
55. Reboredo MM, Faria RS, Portes LH *et al.* Exercício aeróbico durante a hemodiálise: relato de cinco anos de experiência. *Fisioterapia em Movimento* 2011; **24**: 239-246.
56. Kouidi E, Grekas D, Deligiannis A *et al.* Outcomes of long-term exercise training in dialysis patients: comparison of two training programs. *Clin Nephrol* 2004; **61**(Suppl 1): S31-S38.
57. Miller BW, Cress CL, Johnson ME *et al.* Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: 828-833.
58. Moug SJ, Grant S, Creed G *et al.* Exercise during haemodialysis: West of Scotland pilot study. *Scott Med J* 2004; **49**: 14-17.
59. Himmelfarb J. Hemodialysis complications. *Am J Kidney Dis* 2005; **45**: 1122-1131.

## RELAÇÕES ENTRE OBESIDADE E OSTEODISTROFIA RENAL: REGULAÇÃO DO METABOLISMO ÓSSEO PELA LEPTINA

Janaina Silva Martins

João Henrique Castro

Jacqueline Costa Teixeira Caramori



### INTRODUÇÃO

Como obesidade e osteoporose são problemas de saúde pública, o interesse epidemiológico mundial dessas condições tem crescido e nas últimas décadas a inter-relação foi investigada, tanto nas áreas básicas quanto em ensaios clínicos, resultando em dados que mostram que a obesidade e a síndrome metabólica se associam positivamente com maior densidade mineral óssea<sup>1,5</sup>. Entretanto, autores apontam que essa relação depende de como a obesidade tem sido definida, com a massa corporal total, usando o índice de massa corporal (IMC), ou como a porcentagem de massa gorda em relação à massa total<sup>6,7</sup>.

### EVIDÊNCIAS DA RELAÇÃO ENTRE O TECIDO ADIPOSEO E O OSSO

O conceito prévio de que os tecidos ósseo e adiposo seriam metabolicamente inativos foi reconsiderado à luz de estudos que mostram que seus metabólitos podem influenciar a sensibilidade à insulina<sup>8</sup>. São tecidos altamente metabólicos cada vez mais reconhecidos como protagonistas no complexo mecanismo de controle energético através de suas interações hormonais com outros tecidos. Pesquisas apontam que a obesidade seria protetora da osteoporose, principalmente em mulheres menopausadas, sugerindo a existência de um mecanismo comum de regulação do peso corporal e da remodelação óssea<sup>5,9</sup>.

Por outro lado, interpretações baseadas na grande redução de peso ocorrida após procedimentos cirúrgicos de controle da obesidade trazem novas evidências da relação entre o tecido gorduroso e o osso<sup>10,11</sup>. Estudos com

pacientes após cirurgia bariátrica, adultos e adolescentes, seguidos por até 24 meses mostraram declínio significativo da densidade mineral óssea proporcional à perda do peso<sup>10,12</sup>, e possivelmente independente dos distúrbios disabsortivos relacionados ao cálcio e vitamina D<sup>9,13</sup>.

Durante a carência de alimento ou inanição, fisiologicamente todos os depósitos energéticos são mobilizados e há perda de tecido adiposo corporal, ou seja, da gordura branca. Por mecanismos ainda não claros ocorreria maior depósito de gordura ao nível da medula óssea, simulando o que ocorre no processo osteoporótico<sup>14</sup>. Devlin, em recente revisão, concluiu que esse aumento de gordura não se relacionaria a mecanismo de preservação da espécie, embora, até o momento, as explicações sejam mais especulativas do que experimentais. O fato de os adipócitos e osteoblastos possuírem um precursor comum, a célula-tronco mesenquimal, e a proximidade entre o tecido ósseo e a gordura medular óssea suportam a hipótese da regulação comum e interdependente do tecido adiposo e ósseo<sup>14,15</sup>.

Na doença renal crônica (DRC), especificamente sobre osteodistrofia, pouco se pode afirmar em relação ao papel da obesidade. Estudos relacionam o IMC > 30kg/m<sup>2</sup> com maior sobrevida em diálise<sup>16,17</sup>; fenômeno denominado "epidemiologia reversa" que levantou questionamentos em sua interpretação diante da definição da obesidade<sup>7</sup>. Resultados recentes do estudo multicêntrico HEMO reforçaram, entretanto, o achado de que tanto as depleções da massa muscular quanto da massa gorda, independentemente relacionaram-se ao aumento da mortalidade em pacientes em diálise<sup>17</sup>.

## REGULAÇÃO METABÓLICA EXERCIDA PELA LEPTINA: HÁ RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE E OSSO?

Recentes descobertas sugerem que a leptina e o sistema regulatório da secreção insulínica **guardam** comunicação entre o controle metabólico e a **remodelação** óssea<sup>18,19</sup>.

A leptina, nome originado do grego *leptos* (magro), proteína de 16kD, foi descrita na década de 1990, primariamente produzida no tecido adiposo<sup>20-23</sup>, e secundariamente ao nível gástrico<sup>21</sup>, placenta<sup>22</sup>, mastócitos<sup>24</sup>, osteoblastos<sup>23</sup>. O principal papel da leptina é estimular a saciedade, agindo em receptores hipotalâmicos inibindo a ingestão alimentar quando os estoques energéticos estão repletos, ao contrário, quando o tecido adiposo diminui, a queda da leptinemia estimula o apetite.

A ação da leptina é mediada por cinco isoformas de receptores específicos<sup>25</sup>, incluindo uma circulante no plasma (OBRs), mas reconhecidamente existe uma com domínio de sinalização intracelular, o receptor OBRb, seria o responsável pelas ações descritas da leptina, que está expresso principalmente no plexo coroide e regiões hipotalâmicas relacionadas ao controle energético e também nos vários outros tecidos produtores de leptina citados e osteoblastos<sup>23</sup>.

Na tentativa de estabelecer evidências sobre a relação entre adipocinas e o metabolismo ósseo, Biver *et al* avaliaram 17.729 pacientes em três diferentes grupos, homens, mulheres pré e pós-menopausadas, e concluíram que os níveis séricos de leptina se relacionaram com a densidade mineral óssea nas mulheres menopausadas<sup>26</sup>. Entretanto, em todos os grupos estudados, a leptina elevada foi considerada preditor de baixo risco de fraturas ósseas<sup>26</sup>.

Em obesos e portadores de resistência insulínica, a leptina plasmática foi proporcional à quantidade de tecido adiposo, e o tamanho dos adipócitos parece ser o maior determinante para a síntese de leptina<sup>27</sup>. A resistência insulínica também parece estar relacionada à resistência a leptina<sup>28</sup>.

Na DRC, a perda da filtração glomerular seria o principal fator responsável pelo aumento da leptina sérica, apesar de as alterações do metabolismo tubular, acidose metabólica e possivelmente produção exacerbada contribuírem para essa condição<sup>29,30</sup>. No estágio V, a leptinemia atingiu valores três vezes maior que na população saudável<sup>30,31</sup>, sendo considerada toxina urêmica por estar envolvida em situações, como a perda de peso e imunodeficiência<sup>32</sup>, câimbras musculares<sup>33</sup> e resistência à eritropoietina<sup>34</sup>.

Embora a leptina seja associada à obesidade, e ambas protetoras do tecido ósseo, na população de renais crônicos a densidade mineral óssea tende a ser diminuída, levantando-se a hipótese de uma possível interferência do meio urêmico sobre a regulação óssea exercida pela leptina<sup>35-41</sup>.

Importante conhecimento na DRC foi trazido por Pecoits-Filho *et al*, quando avaliaram a leptina sérica e seu receptor circulante OBRs, em busca de evidências para desnutrição e inflamação. O estudo mostrou que,

apesar dos níveis de leptina sérica marcadamente elevados, a expressão dos receptores que atuam como ligante da leptina sérica não diferiu dos controles, suscitando a necessidade de elucidar as reais consequências da hiperleptinemia livre<sup>42</sup>.

Diante disso, sugerimos que a atividade da leptina sérica livre em renais crônicos poderia ser dependente da expressão dos receptores específicos, OBRb em osteoblastos, e influenciada pelo meio urêmico. E ainda que a ação da leptina sobre o OBRb seria corresponsável pela modulação das taxas de formação e reabsorção óssea, justificando algumas das alterações encontradas nos pacientes com osteodistrofia renal.

## REGULAÇÃO ÓSSEA PELA LEPTINA: EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS

Na última década, um notável avanço no conhecimento acerca da complexa fisiopatologia da remodelação óssea trouxe maior entendimento das múltiplas funções exercidas pelo esqueleto e sua implicação sobre a morbimortalidade relacionada à osteodistrofia renal e à osteoporose.

Grande parte do conhecimento adquirido no estudo das doenças osteometabólicas se deve aos modelos animais, que se mostraram indispensáveis na investigação científica moderna, onde a deleção de um ou mais genes e a suplementação de uma ou várias proteínas permitiram a exploração de mecanismos interligados, de maneira isolada e independente.

Três modelos geneticamente modificados são comumente usados para a investigação da participação da leptina sobre o metabolismo ósseo:

- Camundongos obesos *ob/ob*, deficientes do gene da leptina.
- Camundongos diabéticos *db/db*, deficientes do receptor OBRb.
- Ratos diabéticos Zucker *falfa*, deficientes do receptor OBRb.

O defeito genético primário e comum a esses três modelos é a alteração na sinalização da leptina, que os torna hiperfágicos e hiperglicêmicos, evoluindo com rápido acúmulo de gordura corporal tanto subcutânea quanto visceral, além de portadores de imaturidade sexual, infertilidade e hipoatividade<sup>43-45</sup>.

O estado ósseo desses animais tem sido motivo de grande controvérsia na literatura. Ducey *et al* foram os primeiros a descrever a influência da leptina sobre o osso, relacionando aumento de massa óssea em animais *ob/ob*, portanto, sem leptina<sup>46</sup>. De maneira divergente, outros estudos relatam osteopenia, prejuízo do crescimento ósseo<sup>43,44,47</sup> e a possibilidade de reversibilidade desse fenótipo com a administração de leptina exógena<sup>48,49</sup>.

Estudos realizados com o objetivo principal de esclarecer a controvérsia sobre o fenótipo ósseo desses animais, usando os modelos *db/db*<sup>43</sup> e *falfa*<sup>44</sup>, concluíram que ambos compartilham reduzida massa e densidade mineral óssea, além de pior qualidade biomecânica óssea.



Esses autores sustentaram que nesses modelos se defende a ação anabólica da leptina sobre a linhagem osteogênica e sobre o metabolismo ósseo.

Dessa forma, experimentalmente, quando houve aumento do peso corporal e da massa gorda, porém sem a sinalização da leptina, a densidade mineral e a resistência óssea foram reduzidas, ou seja, o estímulo mecânico como justificativa para o aumento de massa óssea não pode ser sustentado<sup>43,44</sup>.

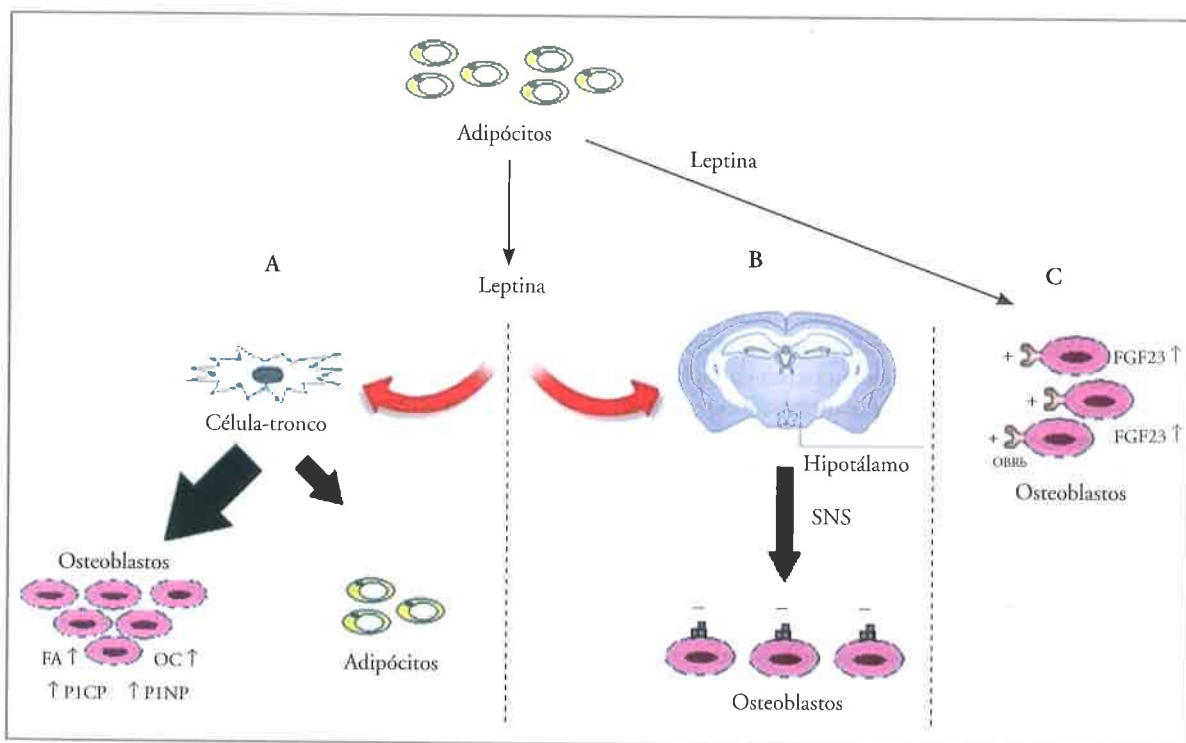
A ação da leptina sobre células precursoras hematopoiéticas favorece efeitos pleiotróficos sobre a formação óssea. Thomas *et al* estudaram em culturas de células humanizadas a expressão do receptor OBRb, mostrando que assim permitiriam de forma dose-dependente a diferenciação da célula precursora para linhagem osteogênica em detrimento da linhagem adipogênica, isso está ilustrado na figura 51.1A<sup>50</sup>. Além disso, a leptina estimulou a produção de marcadores da maturação osteoblástica, tais como fosfatase alcalina, osteocalcina e pró-colágeno tipo I, bem como a mineralização da matriz colágena<sup>50</sup>.

Há mais de uma década com notáveis publicações, Gerard Karsenty dedicou-se ao estudo do controle energético-metabólico exercido pelo esqueleto e revolucionou o conhecimento atual, revelando a influência da função osteoblástica sobre o controle glicêmico<sup>51</sup>. Esse grupo, baseado em uma série de trabalhos com os modelos animais deficientes de leptina ou de sua sinalização,

postulou que essa adipocina é um potente inibidor do metabolismo ósseo e que sua ação seria exclusivamente neuronal, mediado pelo sistema nervoso simpático<sup>46,52</sup> como mostrado na figura 51.1B.

Outro mecanismo de ação da leptina foi defendido por Bartell *et al* em animais *ob/ob* ao realizar a reposição de leptina por duas diferentes vias, subcutânea ou infusão intracerebroventricular<sup>53</sup>. Ambas as vias de administração mostraram efeitos anabólicos e osteogênicos da leptina. Todos os animais estudados apresentaram redução de peso e de gordura corporal, diminuição da expressão de genes relacionados à adipogênese, aumento de massa muscular, da densidade mineral óssea e da aposição mineral óssea, resultando em crescimento ósseo. O aumento de marcadores de atividade osteoblástica, tais como osteocalcina, osteoprotegerina e RANK-L, também corroboraram com os achados anabolizantes da leptina sobre o osso<sup>53</sup>.

Tsuji *et al*, estudando cultura de osteoblastos de animais *ob/ob*, mostraram que essas células expostas à leptina aumentaram os níveis séricos da fosfatona FGF-23, o que não ocorreu em animais deficientes *db/db*<sup>54</sup>. Esse estudo trouxe evidências de que a leptina atua diretamente sobre o osso e, possivelmente, dessa forma aumenta a expressão de FGF-23. A ação da leptina diretamente sobre o receptor OBRb ósseo, que é expresso em osteoblastos humanos, foi sustentada por diversos estudos<sup>23,55-58</sup> e está sumarizada na figura 51.1C.



**Figura 51.1** – Mecanismos de ação da leptina. A) Leptina agindo sobre a célula-tronco indiferenciada da medula óssea é capaz de induzir diferenciação favorecendo a linhagem osteogênica com prejuízo para a linhagem adipogênica, além de estimular a produção de marcadores osteoblásticos: fosfatase alcalina (FA), osteocalcina (OC) e fragmentos do pró-colágeno tipo I (P1CP e P1NP). B) Leptina atuando, experimentalmente em animais, sobre receptores específicos em centros hipotalâmicos induz aumento do tônus simpático periférico transmitido aos osteoblastos através de receptores beta-adrenérgicos, inibindo a osteogênese e reduzindo o metabolismo ósseo. C) Leptina agindo sobre seu receptor específico OBRb expresso em osteoblastos, induzindo, entre outras ações, aumento de transcrição e secreção de FGF-23.

Dessa forma, experimentalmente, existem evidências da ação da leptina sobre o metabolismo ósseo, mas, devido à complexidade das vias e resultados contraditórios, permanece indefinida a importância desses mecanismos de regulação na preservação da integridade óssea em doenças crônicas.

### REGULAÇÃO ÓSSEA PELA LEPTINA: EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.

Diante dos estudos com animais *in vivo* sugerindo que a leptina exerce controle sobre o metabolismo ósseo, evoluímos para interpretação e extrapolação sobre o tema. A ação periférica sobre o tecido ósseo e célula indiferenciada medular suporta a atividade pleiotrófica e osteogênica, enquanto outros estudos consistentes mostram efeito inibitório da leptina no osso via sistema nervoso.

Conclusões de estudos experimentais, por sua vez, merecem cautela ao serem transportados para humanos. A capacidade da leptina em modular a atividade simpática periférica e atuar como inibidor do metabolismo ósseo, como ilustrado na figura 51.1B, não foi mostrada em humanos até o momento<sup>59,60</sup>.

O papel da leptina sobre o metabolismo ósseo na DRC ainda necessita de aprofundamento, afinal pouco mais de 10 estudos abordam esse tema, de modo ainda escasso e conflitante; esses resultados estão resumidos no quadro 51.1. A relevância dos outros fatores que atuam sobre a remodelação óssea permanece como a carência de vitamina D, uso prévio de corticoides ou outros imunossuppressores, presença de anemia, uso regular e prolongado de heparina, desnutrição e sedentarismo<sup>61,62</sup>.

Quadro 51.1 – Síntese de estudos realizados entre 2001 e 2012 avaliando o papel da leptina na doença óssea em renais crônicos.

Referência (ano)	Metodologia	Considerações
Yoneda <i>et al</i> <sup>67</sup> (2001)	51 pacientes em HD; avaliação da densidade mineral por DEX e marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo*	Leptina ajustada pelo IMC relacionou-se positivamente à densidade mineral óssea e negativamente à P1CP** apenas em mulheres
Coen <i>et al</i> <sup>37</sup> (2003)	46 pacientes em HD; avaliação óssea por histomorfometria	Sem relação entre leptinemia ajustada pelo IMC e diferentes tipos histológicos. Hiperleptinemia não se relacionou com baixo remanejamento
Urena <i>et al</i> <sup>68</sup> (2003)	70 pacientes em HD, sendo 23 mulheres menopausadas; avaliação da densidade mineral óssea por DEX (Z escore de radiodistal)	Leptinemia não corrigida significativamente inferior nos pacientes com fraturas
Ghazali <i>et al</i> <sup>35</sup> (2003)	33 pacientes em HD, sendo 15 mulheres menopausadas; avaliação da densidade mineral óssea por DEX	Correlação positiva entre leptina ajustada pelo IMC e densidade mineral óssea. Sugere que essa correlação só exista se leptinemia acima de provável valor de saturação de receptores
Zoccali <i>et al</i> <sup>40</sup> (2004)	131 pacientes em HD e 30 em CAPD; avaliação do metabolismo ósseo por marcadores bioquímicos*	Leptina ajustada pelo IMC relacionou-se negativamente com PTH e fosfatase alcalina em homens, e poderia associar-se ao baixo remanejamento nessa subpopulação
Malyszko <i>et al</i> <sup>39</sup> (2004)	25 pacientes em HD e 23 em CAPD; avaliação do metabolismo ósseo por marcadores bioquímicos* e da densidade mineral por DEX	Ausência de relação entre leptina e metabolismo ósseo na DRC
Agras <i>et al</i> <sup>69</sup> (2005)	41 transplantados renais; avaliação da densidade mineral óssea por DEX	Leptinemia ajustada pelo IMC correlacionou-se positivamente ao Z escore e densidade mineral óssea lombar
Yilmaz <i>et al</i> <sup>41</sup> (2009)	74 pacientes em HD; avaliação da densidade mineral óssea por DEX	Leptinemia corrigida ou não pelo IMC em homens ou mulheres não teve associação com a densidade mineral óssea
Kovesdy <i>et al</i> <sup>63</sup> (2010)	978 transplantados renais; avaliação do metabolismo ósseo por marcadores bioquímicos*	Leptina elevada foi o inibidor do remanejamento ósseo, independente do PTH
Ghonemy <i>et al</i> <sup>64</sup> (2011)	80 pacientes (4 grupos com e sem DRC e com e sem cirrose hepática); avaliação da densidade mineral óssea por DEX e do metabolismo ósseo por marcadores bioquímicos*	Leptinemia elevada na DRC, entretanto, mostrou correlação isolada com a densidade mineral óssea nos portadores de cirrose hepática com função renal preservada
Polymeris <i>et al</i> <sup>65</sup> (2012)	37 pacientes em HD, sendo 18 mulheres menopausadas; avaliação da densidade mineral óssea por DEX e do metabolismo ósseo por marcadores bioquímicos*	Leptinemia não ajustada pelo IMC não se relacionou a nenhum marcador de metabolismo ósseo ou densidade mineral óssea

\* Marcadores do metabolismo ósseo: osteocalcina, fosfatase alcalina óssea, fragmentos do pró-colágeno, piridinolina, deoxipiridinolina, fosfatase ácida tartaratoresistente.

\*\* Extensão carboxiterminal do pró-colágeno tipo 1.

Estudos investigando pacientes renais crônicos em terapia renal substitutiva ou pós-transplante com absorciometria por radiografia duenergética (DEX) e marcadores bioquímicos, tais como osteocalcina, fosfatase alcalina óssea e fragmentos do pró-colágeno tipo 1, concluíram que os níveis elevados de leptina sérica se relacionaram com redução do remanejamento ósseo, seja com doença adinâmica, seja equilibrando o alto *turnover* do hiperparatireoidismo secundário<sup>40,63</sup>.

Coen *et al*, estudando 40 pacientes em hemodiálise, usaram a análise histomorfométrica como parâmetro para a avaliação óssea<sup>37</sup>. Apesar de não terem mostrado diferenças dos níveis séricos de leptina nos tipos histológicos, foram capazes de mostrar, através da redução do número de osteoclastos e da superfície osteoclástica, redução significativa da atividade reabsortiva associada à hiperleptinemia ( $p < 0,05$ ), que foi ainda mais evidente no sexo masculino ( $p < 0,01$ ). Por outro lado, falharam em mostrar parâmetros que comprovassem o estímulo osteoblástico.

Outros estudos não mostraram nenhuma relação entre a leptinemia e as particularidades do metabolismo ósseo no renal crônico<sup>39,41,64,65</sup>, o que poderia ser justificado pela interferência do meio urêmico na comunicação entre leptina sérica livre e receptores de leptina (OBRb).

Em avaliação do distúrbio mineral e ósseo de pacientes predominantemente tratados com hemodiálise, que realizaram biópsia óssea entre 2009 e 2011, na Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, obtiveram-se resultados a partir de uma amostra homogênea quanto a sexo, idade e IMC. Esses dados estão expressos na tabela 51.1.

Observou-se, nesta população, a grande variabilidade dos valores de leptina sérica, assumindo-se para análise valores do logaritmo natural da leptina<sup>63</sup>, normalizando, dessa forma, a distribuição dos dados, semelhante a outros autores<sup>37</sup>. Correlações positivas significativas da leptinemia foram mostradas para o sexo feminino ( $p = 0,006$ ), quanto ao IMC ( $p < 0,001$ ) e porcentagem de gordura ( $p < 0,001$ ), além da albumina sérica ( $p = 0,035$ ), assim como para marcadores da síndrome metabólica, como colesterol total ( $p = 0,01$ ), triglicérides ( $p = 0,02$ ), insulina basal ( $p = 0,05$ ) e *homeostasis model assesment of insulin resistance* – HOMA ( $p = 0,07$ ). O diagnóstico da síndrome metabólica foi definido baseando-se na harmonização dos critérios da *International Diabetes Federation* (IDF), *American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institutes* (AHA/NHLBI) e *Adult Treatment Panel III* (ATP III)<sup>66</sup>.

Em relação à osteodistrofia renal (32 biópsias ósseas), houve maior prevalência das doenças de alto remanejamento (69%), considerando osteíte fibrosa e doença mista, e a distribuição quanto ao gênero não diferiu. Apesar de os valores da leptinemia e Ln leptina/IMC serem maiores para pacientes com baixo remanejamento comparados ao alto remanejamento, respectivamente, 25ng/dL e 0,13 *versus* 8,7ng/dL e 0,08, a associação mostrada em ambas as análises não foi estatisticamente diferente. Da mesma forma, a presença de osteoporose revelada nas biópsias ósseas associou-se a pacientes com leptinemia superior (25,6ng/dL) àqueles sem osteoporose (9,5ng/dL); entretanto, a comparação não mostrou diferenças significativas, idem aos valores de leptina ajustada

Tabela 51.1 – Características clínicas, laboratoriais e da biópsia óssea de pacientes com osteodistrofia renal estratificados quanto ao gênero na Faculdade de Medicina de Botucatu.

Variável	Homens (n = 21)	Mulheres (n = 22)
Idade (anos)	53,43 ± 14,55	53,57 ± 12,55
Tempo em diálise (meses)	77,0 ± 49	59,1 ± 51,40
Diálise peritoneal (% pacientes)	9,5	13,6
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,59 ± 5,11	26,85 ± 6,58
%Gordura (antropometria)	27,05 ± 10,07	35,87 ± 7,33
PTH intacto (pg/dL)	640 (125-2.989)	999 (190-3000)
Fosfatase alcalina (U/L)	182,90 ± 159,80	227,0 ± 177,20
Albumina (g/dL)	3,79 ± 0,55	3,74 ± 0,50
Colesterol total (mg/dL)	136,90 ± 45,90	162,71 ± 43,26
25 OH-VIT D <sub>3</sub> (ng/mL)	32,35 ± 15,90	26,11 ± 11,77
Leptina sérica (ng/mL)*	5,2(1,0-302)	25,3 (1,0-1000)
Ln Leptina sérica	1,64	3,23
Ln Leptina sérica/IMC	0,07	0,12
Alto remanejamento ósseo (% pacientes com diagnóstico por biópsia, n = 23)	43,5	46,5
Osteoporose (% pacientes com diagnóstico por biópsia, n = 9)	45,6	44,4
Síndrome metabólica (% paciente, n = 34)	56,25	55,5

Valores expressos em média ± desvio padrão, mediana (mínimo e máximo) e porcentagem\*. Valores de referência: homens – 2 a 6ng/mL; mulheres – 3 a 12ng/mL.



pelo IMC ( $p = 0,82$ ). Os valores de IMC e porcentagem de gordura corporal também não mostraram significância sobre o remanejamento ósseo e a osteoporose.

Na análise de regressão considerando o Ln leptina/IMC como variável dependente, revelou-se associação independente para idade ( $p = 0,006$ ) e diagnóstico de síndrome metabólica ( $p = 0,002$ ), enquanto diagnósticos histológicos do tecido ósseo não mostraram significância. Diante da forte e independente associação metabólica, reforçamos a relação existente entre obesidade e leptinemia em renais crônicos, apesar de esses resultados serem uma análise preliminar desta amostra e com a limitação de ainda não terem sido explorados os parâmetros histomorfométricos e histodinâmicos, além da avaliação da expressão óssea de receptores envolvidos nesse complexo mecanismo que possivelmente interligam o metabolismo ósseo ao energético.

## CONCLUSÕES

A relação entre obesidade, síndrome metabólica e leptinemia com o metabolismo ósseo, embora comprovada em modelos animais e estudos clínicos em pacientes saudáveis, ainda não pode ser detalhadamente esclarecida em portadores de DRC, cenário onde coexistem hiperleptinemia, redução relativa do inibidor competitivo da leptina livre, receptor OBRs e reduzida densidade mineral óssea.

Dessa forma, estudos que possam avaliar a influência da uremia sobre a transmissão do sinal da leptina, de maneira periférica, diretamente no osteoblasto, sobre a célula-tronco mesenquimal, ou ainda sua ação neuronal, poderiam criar novas perspectivas na fisiopatologia e, consequentemente, no tratamento da osteodistrofia renal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: analysis in a population-based U.S. sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4161-4164.
2. Sheng Z, Xu K, Ou Y *et al.* Relationship of body composition with prevalence of osteoporosis in central south Chinese postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 319-324.
3. Guglielmi G, van Kuijk C, Li J, Meta *et al.* Influence of anthropometric parameters and bone size on bone mineral density using volumetric quantitative computed tomography and dual X-ray absorptiometry at the hip. *Acta Radiol* 2006; 47: 574-580.
4. El Hage R, Jacob C, Moussa E, Baddoura R. Relative importance of lean mass and fat mass on bone mineral density in a group of Lebanese postmenopausal women. *J Clin Densitom* 2011; 14: 326-331.
5. Gnudi S, Sitta E, Fiumi N. Relationship between body composition and bone mineral density in women with and without osteoporosis: relative contribution of lean and fat mass. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 326-332.
6. Migliaccio S, Greco EA, Fornari R *et al.* Is obesity in women protective against osteoporosis? *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 273-282.
7. Mafra D, Guebre-Egziabher F, Fouque D. Body mass index, muscle and fat in chronic kidney disease: questions about survival. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2461-2466.
8. Lee NK, Sova H, Hinoi E *et al.* Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130: 456-469.
9. Riedt CS, Cifuentes M, Stahl T *et al.* Overweight postmenopausal women lose bone with moderate weight reduction and 1 g/day calcium intake. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 455-463.
10. Shapses SA. Is bone loss after gastric bypass surgery associated with the extent of weight loss? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5: 80-81.
11. Shapses SA, Riedt CS. Bone, body weight, and weight reduction: what are the concerns? *J Nutr* 2006; 136: 1453-1456.
12. Kaulfers AM, Bean JA, Inge TH *et al.* Bone loss in adolescents after bariatric surgery. *Pediatrics* 2011; 127: e956-e961.
13. Fleischer J, Stein EM, Bessler M *et al.* The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3735-3740.
14. Devlin MJ. Why does starvation make bones fat? *Am J Hum Biol* 2011; 23: 577-585.
15. Beresford JN, Bennett JH, Devlin C *et al.* Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in rat marrow stromal cell cultures. *J Cell Sci* 1992; 102 (Pt 2): 341-351.
16. Noori N, Kopple JD, Kovesdy CP *et al.* Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 5: 2258-2268.
17. Huang CX, Tighiouart H, Beddhu S *et al.* Both low muscle mass and low fat are associated with higher all-cause mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 77: 624-629.
18. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T *et al.* Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell* 2010; 142: 296-308.
19. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ *et al.* Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell* 2010; 142: 309-319.
20. Zhang Y, Proenca R, Maffei M *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
21. Cinti S, Matteis RD, Pico C *et al.* Secretory granules of endocrine and chief cells of human stomach mucosa contain leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 789-793.
22. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N *et al.* Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029-1033.
23. Reseland JE, Syversen U, Bakke I *et al.* Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1426-1433.
24. Taideman J, Perez-Novó CA, Rottiers I *et al.* Human mast cells express leptin and leptin receptors. *Histochem Cell Biol* 2009; 131: 703-711.
25. Bjorbaek C, Uotani S, da Silva B, *et al.* Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 32686-32695.
26. Biver E, Salliot C, Combescure C *et al.* Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2703-2713.
27. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792-2800.
28. Heimbürger O, Lonnqvist F, Danielsson A *et al.* Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1423-1430.
29. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW *et al.* Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 847-850.
30. Sharma K, Considine RV, Michael B *et al.* Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1980-1985.
31. Kayardi M, Icagasioglu S, Yilmaz A, Candan F. Serum leptin levels and malnutrition in patients with chronic renal failure. *Saudi Med J* 2006; 27: 477-481.
32. Ottonello L, Gnerre P, Bertolotto M *et al.* Leptin as a uremic toxin interferes with neutrophil chemotaxis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2366-2372.

33. Hung CY, Chen YL, Chen CS *et al.* Association of leptin with hemodialysis-related muscle cramps: a cross-sectional study. *Blood Purif* 2009; 27: 159-164.
34. Axelsson J, Qureshi AR, Heimbürger O *et al.* Body fat mass and serum leptin levels influence epoetin sensitivity in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 628-634.
35. Ghazali A, Grados F, Oprisiu R *et al.* Bone mineral density directly correlates with elevated serum leptin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1882-1890.
36. Kokor F, Wiecek A, Adamczak M *et al.* Pathophysiological role of leptin in patients with chronic renal failure, in kidney transplant patients, in patients with essential hypertension, and in pregnant women with preeclampsia. *Artif Organs* 1999; 23: 70-74.
37. Coen G, Ballanti P, Fischer MS *et al.* Serum leptin in dialysis renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1036-1042.
38. Kovesdy CP, Molnar MZ, Czira ME *et al.* Associations between serum leptin level and bone turnover in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2297-2304.
39. Malyszko J, Malyszko JS, Bondyra Z *et al.* Bone mineral density and bone metabolism are not related to leptin in hemodialyzed and peritoneally dialyzed uremic patients. *Med Sci Monit* 2004; 10(Suppl 3): 115-119.
40. Zoccali C, Panuccio V, Tripepi G *et al.* Leptin and biochemical markers of bone turnover in dialysis patients. *J Nephrol* 2004; 17: 253-260.
41. Yilmaz A, Nur N, Turgut B. Leptin and bone mineral density in haemodialysis patients. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 374-384.
42. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Heimbürger O *et al.* Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 811-817.
43. Williams GA, Callon KE, Watson M *et al.* Skeletal phenotype of the leptin receptor-deficient db/db mouse. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1698-1709.
44. Tamasi JA, Arey BJ, Bertolini DR *et al.* Characterization of bone structure in leptin receptor-deficient Zucker (fa/fa) rats. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1605-1611.
45. Hamrick MW. Body fat as a regulator of bone mass: experimental evidence from animal models. *Clinic Rev Bone Miner Metabol* 2009; 7: 224-229.
46. Ducy P, Amling M, Takeda S *et al.* Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197-207.
47. Lorentzon R, Alehagen U, Boquist L. Osteopenia in mice with genetic diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1986; 2: 157-163.
48. Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL *et al.* Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 2000; 92: 73-78.
49. Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T *et al.* Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001; 142: 3546-3553.
50. Thomas T, Gori F, Khosla S *et al.* Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999; 140: 1630-1638.
51. Hinoi E, Gao N, Jung DY *et al.* An Osteoblast-dependent mechanism contributes to the leptin regulation of insulin secretion. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173(Suppl 1): E20-E30.
52. Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S *et al.* Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 2005; 434: 514-520.
53. Bartell SM, Rayalam S, Ambati S *et al.* Central (ICV) leptin injection increases bone formation, bone mineral density, muscle mass, serum IGF-1, and the expression of osteogenic genes in leptin-deficient ob/ob mice. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1710-1720.
54. Tsuji K, Maeda T, Kawane T *et al.* Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D $_3$  synthesis in leptin-deficient mice. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1711-1723.
55. Iwamoto I, Fujino T, Douchi T. The leptin receptor in human osteoblasts and the direct effect of leptin on bone metabolism. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19: 97-104.
56. Gordanadze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem* 2002; 85: 825-836.
57. Gordanadze JO, Reseland JE. A unified model for the action of leptin on bone turnover. *J Cell Biochem* 2003; 88: 706-712.
58. Scariano JK, Garry PJ, Montoya GD *et al.* Serum leptin levels, bone mineral density and osteoblast alkaline phosphatase activity in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 2003; 124: 281-286.
59. Chan JL, Heist K, DePaoli AM *et al.* The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003; 111: 1409-1421.
60. Chan JL, Mietus JE, Raciti PM *et al.* Short-term fasting-induced autonomic activation and changes in catecholamine levels are not mediated by changes in leptin levels in healthy humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 49-57.
61. Sessa A, Esposito A, Iavicoli GD *et al.* Immunosuppressive agents and bone disease in renal transplant patients with hypercalcemia. *Transplant Proc* 2010; 42: 1148-1155.
62. Taal MW, Masud T, Green D *et al.* Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1922-1928.
63. Kovesdy CP, Molnar MZ, Czira ME, *et al.* Associations between serum leptin level and bone turnover in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2297-2304.
64. Ghonemy TA, Salim EM, Atia M *et al.* Serum leptin and bone mineral density in hemodialysis patients with or without liver diseases. *Arab J Nephrol Transplant*; 2011 4: 131-136.
65. Polymeris A, Doumouchtsis K, Graspa E. Bone mineral density and bone metabolism in hemodialysis patients. Correlation with PTH, 25OHD $_3$  and leptin. *Rev Nefrologia* 2012; 32:73-78.
66. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645.
67. Yoneda T, Maruyama Y, Uji Y *et al.* A possible role for leptin in normo- or hypoparathyroid uremic bone in postmenopausal dialysis women. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 119-124.
68. Urena P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A *et al.* Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2325-2331.
69. Agras PI, Baskin E, Saatci U *et al.* Relationship between leptin and bone mineral density in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 3106-3108.

# PAPEL DO *KLOTHO* NO ENVELHECIMENTO, NO METABOLISMO DO FÓSFORO E NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Roxana de Fátima Camelo de Albuquerque  
Michelle Camelo de Albuquerque  
Daniel Rinaldi dos Santos



## INTRODUÇÃO

Doença renal crônica (DRC) é um estado de perda progressiva de função renal ao longo de meses ou anos causado por várias doenças ou pelo envelhecimento natural. A prevalência de DRC chega a proporções epidêmicas em todo o mundo. Nos Estados Unidos mais de 26 milhões de americanos, ou 13% da população total, têm DRC. Muitos pacientes com DRC morrem prematuramente, não apenas pela falência renal, mas também por doenças cardiovasculares, câncer e infecções<sup>1</sup>. Pacientes com DRC apresentam sintomas semelhantes ao envelhecimento, incluindo hipogonadismo, atrofia de pele, osteopenia e déficit cognitivo.

Hiperfosfatemia é reconhecida como importante fator de risco para mortalidade em pacientes com DRC. Estudos epidemiológicos têm mostrado elevação do fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23), do hormônio da paratireoide (paratormônio - PTH) e diminuição dos níveis de 1,25-di-idroxivitamina D<sub>3</sub> durante a progressão da DRC, indicando desregulação do metabolismo do fósforo mesmo em estágios precoces de DRC<sup>2</sup>.

## PATOGÊNESE

### DECRÉSCIMO DA FUNÇÃO RENAL ASSOCIADO À IDADE

Devido à melhora da qualidade de vida, o mundo tem testemunhado queda da mortalidade e aumento da longevidade, o que resulta no envelhecimento populacional<sup>2</sup>. Uma característica marcante do envelhecimento é a di-

minuição das funções fisiológicas de vários tecidos e sistemas orgânicos. Em particular, os rins são altamente suscetíveis ao envelhecimento, e seus danos estruturais progressivos e funcionais são graves quando comparados aos outros órgãos<sup>3</sup>.

A maior parte do dano estrutural nos rins pelo envelhecimento é exemplificada pela fibrose arterial intimal e intersticial, glomerulosclerose e atrofia tubular<sup>4</sup>. Fibrose renal geralmente se inicia como lesão tubulointersticial que potencialmente pode ser prejudicial tanto ao ritmo de filtração glomerular (RFG) quanto ao fluxo sanguíneo renal. Fibrose renal é um estado patológico comum final da DRC, frequentemente iniciado por resposta inflamatória de várias causas, incluindo estresse oxidativo relacionado ao envelhecimento, hipertensão, diabetes, glomerulonefrite crônica. Durante este processo, células inflamatórias, como macrófagos, infiltram o espaço intersticial e secretam citocinas e fatores de crescimento, que promovem transformação fenotípica de células epiteliais e não epiteliais residentes em miofibroblastos, levando a fibrose intersticial e dano às estruturas renais<sup>5</sup>. Embora rins jovens tenham significativa capacidade de regeneração, rins idosos falham em tentar reverter as alterações fibróticas, desenvolvendo fibrose e atrofia devido à diminuição de regeneração celular e ao aumento da apoptose. Uma diminuição dramática da massa renal, especialmente do córtex, foi observada em indivíduos com mais de 80 anos de idade comparados aos mais jovens de 39 anos. Além disso, o córtex renal é sujeito a um significativo aumento de glomerulosclerose, especialmente em indivíduos na oitava década de vida<sup>2</sup>.



Ao nascimento, o RGF é baixo e alcança níveis de 140 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aos 20 anos de idade. Decréscimo no RFG aumenta após os 40 anos, com perda de 8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a cada década que passa. RFG menor que 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> é considerado estado de DRC com alto risco de falência renal, doença cardiovascular e morte<sup>6</sup>. RFG é usualmente calculado pela concentração de creatinina. O decréscimo do RFG relacionado à idade é consequente à queda do *clearance* urinário de creatinina e diminuição da massa muscular. Alterações no fluxo sanguíneo renal também são observadas com a idade; o fluxo de 600 mL/min é mantido até os 40 anos de idade, quando, a partir disso, inicia-se a queda de 10% a cada década seguinte<sup>2</sup>.

### KLOTHO, FÓSFORO E ENVELHECIMENTO

*Klotho* (nome dado à deusa grega da mitologia após ter girado o fio da vida) foi descoberto em 1997 como um gene que, quando sofreu mutação em camundongo, produziu múltiplos fenótipos de envelhecimento com diminuição da expectativa de vida<sup>7</sup>.

O gene *klotho* mutante do camundongo apresentou múltiplas alterações que se assemelhavam ao envelhecimento, incluindo hipogonadismo, atraso do crescimento, aceleração da involução tímica, calcificação vascular, osteopenia, envelhecimento pulmonar, alteração cognitiva, perda auditiva, degeneração motora neurológica, entre outros<sup>2</sup>.

Em contraste, camundongos transgênicos que superexpressavam o *klotho* tinham aumento de 20-30% na expectativa de vida; assim, o gene *klotho* (KL) tem sido considerado um gene supressor do envelhecimento. O KL codifica uma proteína transmembrana (*klotho*), que é expressa predominantemente nas células dos túbulos renais<sup>7</sup>.

A identificação do *fibroblast growth factor 23* (FGF-23), uma fosfatona que participa da regulação do metabolismo do fósforo (P), auxiliou na compreensão dos distúrbios do metabolismo ósseo e mineral na DRC. O FGF-23 é um hormônio secretado pelo osso (osteócitos e osteoblastos) em resposta à hiperfosfatemia e à 1,25-di-idroxivitamina D<sub>3</sub> e que atua no rim promovendo fosfatúria. Camundongos com ausência de FGF-23 desenvolvem diminuição da excreção renal de P e hiperfosfatemia, o que confirma que o FGF-23 funciona como hormônio fosfatúrico<sup>8</sup>.

A deficiência de FGF-23 em camundongos desenvolve não apenas hiperfosfatemia, mas também fenótipos de envelhecimento bastante semelhantes aos observados na deficiência de *klotho* em camundongos e associados à calcificação vascular<sup>9</sup>. Assim, a deficiência de FGF-23 e de *klotho* em camundongos acaba por ser fenotipicamente idêntica. Estas observações revelam a relação existente entre *klotho* e FGF-23: *klotho* forma um complexo binário com o receptor de FGF-23 e funciona como correceptor obrigatório para o FGF-23. Portanto, FGF-23 e *klotho* têm-se tornado fatores fundamentais no eixo endócrino osso-rim e responsáveis pela homeostase do fósforo<sup>2</sup>.

Os fenótipos observados em camundongos com ablação do gene (*knock-out*) do FGF-23 ou *klotho* podem ser recuperados após reversão da hiperfosfatemia usando intervenções dietéticas e genéticas, incluindo dieta pobre em fósforo e em vitamina D. Além disso, dieta rica em fósforo induz a fenótipos de envelhecimento como nos camundongos *knock-out* para *klotho* (KL-/-)<sup>11</sup>. Estas observações indicam que a retenção de fósforo é predominantemente responsável pelos fenótipos de envelhecimento, implicando potencial ligação entre os dois.

### REGULAÇÃO ENDÓCRINA DO METABOLISMO DO FÓSFORO

Os níveis de fósforo sanguíneos são determinados pelo equilíbrio entre absorção intestinal, mobilização óssea e excreção urinária. Os hormônios reguladores do metabolismo do cálcio (Ca), como vitamina D e PTH, também participam do metabolismo do fósforo. A forma ativa da vitamina D (1,25-di-idroxivitamina D<sub>3</sub>), que é sintetizada no rim, aumenta a absorção intestinal do cálcio e fósforo da dieta. Esta também estimula a osteoclastogênese, promovendo mobilização de cálcio e fósforo do osso e consequentemente aumentando seus níveis sanguíneos. Mudanças nos níveis extracelulares de cálcio são detectadas pelo receptor sensível ao cálcio (CaSR) da paratireoide (PT) que regula a síntese e secreção do PTH<sup>2</sup>. O PTH, subsequentemente, atua sobre o osso aumentando o efluxo de Ca e P, e sobre o rim aumentando a síntese de vitamina D (1,25-di-idroxivitamina D<sub>3</sub>). A vitamina D suprime a produção e secreção do PTH, levando a uma alça de *feedback* negativo. Uma característica clínica do PTH é produzir fosfatúria, ao contrário da vitamina D, que induz um balanço positivo de fósforo. Assim, o metabolismo do fósforo é regulado indiretamente pelos hormônios reguladores do cálcio (PTH e vitamina D)<sup>11</sup>.

A identificação do FGF-23 como um hormônio fosfatúrico tem dado uma nova visão da regulação endócrina da homeostase do fósforo. O FGF-23 atua sobre o rim: 1. induzindo fosfatúria pela diminuição da expressão e/ou quantidade de cotransportadores sódio-fósforo tipo 2a (NaPi-2a) nas células tubulares proximais; e 2. suprime a síntese de vitamina D por diminuir a expressão da 1 $\alpha$ -hidroxilase, a enzima que converte o precursor 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> em 1,25-di-idroxivitamina D<sub>3</sub>. Consequentemente, o FGF-23 causa um decréscimo nos níveis séricos de 1,25-di-idroxivitamina D<sub>3</sub>, que leva à diminuição da absorção intestinal de fósforo. Por funcionar tanto como hormônio fosfatúrico e contrarregulador da vitamina D, a expressão do FGF-23, portanto, induz balanço negativo de fósforo<sup>12</sup>. Devido à 1,25-di-idroxivitamina D<sub>3</sub> promover *upregulation* de FGF-23 e aumentar seus níveis séricos, existe uma alça de *feedback* negativo entre FGF-23 e vitamina D<sup>2</sup>.

*Klotho* é expresso primariamente nos túbulos contornados distais, sugerindo que este é o principal local de ação do FGF-23. Entretanto, FGF-23 suprime NaPi-2a e 1 $\alpha$ -hidroxilase, que é expressa nos túbulos proximais.

Duas possíveis explicações para essa divergência são consideradas: 1. devido aos baixos níveis de *klotho* detectados nos túbulos proximais, FGF-23 pode, diretamente, agir nos túbulos proximais e suprimir o NaPi-2a e 1 $\alpha$ -hidroxilase; 2. FGF-23 pode atuar nos túbulos distais fazendo com que estes secretem um fator parácrino que atua nos túbulos proximais adjacentes, suprimindo NaPi-2a e 1 $\alpha$ -hidroxilase<sup>2</sup>. Um estudo recente mostrou que a injeção de FGF-23 ativou a via de sinalização de FGF apenas nos túbulos distais, onde o *klotho* é predominantemente expresso, o que reforça a segunda explicação<sup>13</sup>. Este fator parácrino secretado pelos túbulos distais precisa ser identificado.

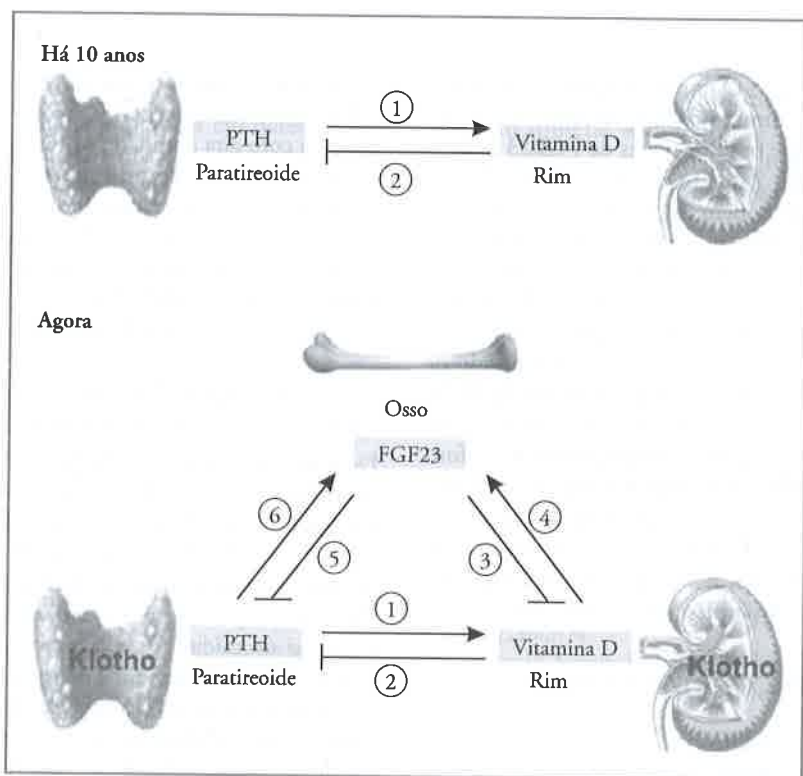
Estudos recentes têm mostrado que as glândulas paratireoides expressam *klotho* por via endógena e são outro local de alvo do FGF-23. FGF-23 suprime a expressão e secreção do PTH e assim funciona como um hormônio contrarregulador do PTH<sup>14</sup>. Devido à paratireoidectomia (PTx) diminuir os níveis séricos de FGF-23 em ratos urêmicos, o PTH pode promover expressão e/ou secreção do FGF-23, sugerindo a existência de outra alça de *feedback* negativo entre FGF-23 e PTH<sup>15</sup> (Fig. 52.1).

## METABOLISMO DO FÓSFORO NA DRC

Uma característica universal dos pacientes DRC são os altos níveis séricos de fósforo, o que estudos epidemiológicos já estabeleceram como fator independente de mortalidade nestes pacientes. Comparando pacientes com DRC com níveis de fósforo < 6,5mg/dL àqueles com  $\geq$  6,5mg/dL, estes têm maior risco de morte, principalmente por doença arterial coronariana<sup>16</sup>.

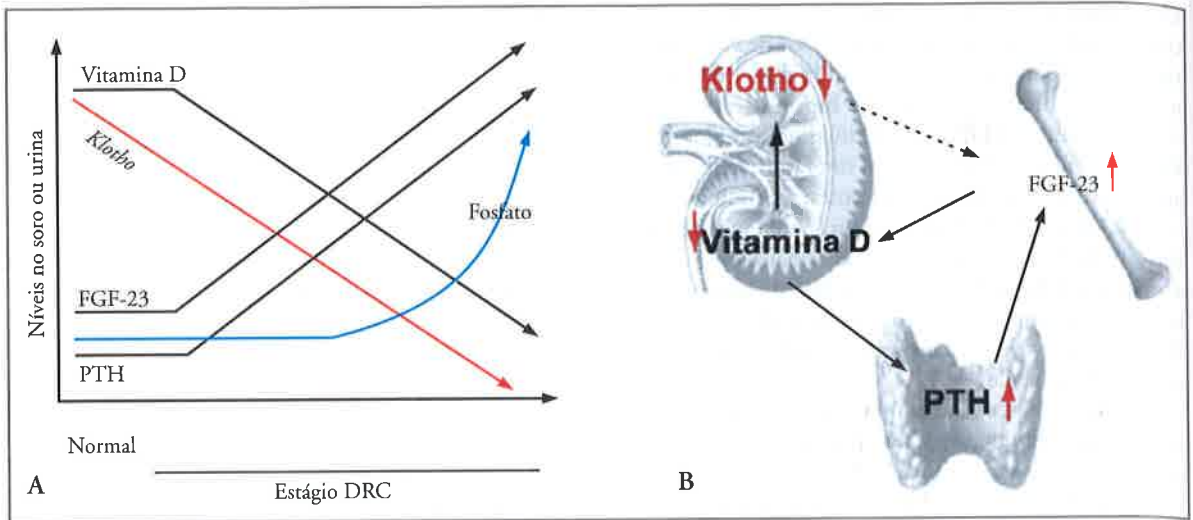
Estudos recentes apontam o eixo endócrino FGF-23-*klotho* como responsável pela desregulação do fósforo<sup>17</sup> (Fig. 52.2). Os néfrons remanescentes, durante a progressão da DRC, precisam excretar maior quantidade de fósforo para manter os níveis séricos normais. Isto pode ser alcançado pelo aumento dos níveis séricos de FGF-23, que é o sinal mais precoce das mudanças no metabolismo do P durante a progressão da DRC<sup>18</sup>.

Entretanto, devido ao FGF23 ser um hormônio contrarregulador da vitamina D, o aumento dos seus níveis leva à diminuição da síntese de vitamina D. Isto estimula a secreção de PTH, levando ao hiperparatireoidismo secundário. Diminuição dos níveis de 1,25-di-idroxivitamina D<sub>3</sub> e aumento dos níveis de PTH são observados em pacientes com estágio precoce de DRC



**Figura 52.1** – Regulação endócrina e homeostase do fósforo: Há 10 anos, os dois principais hormônios reguladores do cálcio eram a 1,25-di-idroxivitamina D<sub>3</sub> e o PTH, quando também se pensava serem reguladores do P. (1) PTH aumenta a síntese de 1,25-di-idroxivitamina D<sub>3</sub> no rim. (2) Vitamina D, por sua vez, diminui o PTH, portanto, fechando a alça de *feedback* negativo. Agora, o sistema FGF23-*klotho* tem emergido como principal eixo endócrino regulador do fósforo. FGF23 é secretado pelo osso e atua no rim diminuindo a síntese de vitamina D (3). Devido à vitamina D aumentar a expressão de FGF23 no osso (4), uma alça de *feedback* negativo existe entre FGF23 e vitamina D. FGF23 também atua na paratireoide, diminuindo PTH (5). Devido ao PTH aumentar a expressão do FGF23 (6), uma outra alça de *feedback* negativo existe entre PTH e FGF23<sup>15a</sup>.





**Figura 52.2** – Mudanças nos fatores reguladores do fósforo durante a progressão da DRC. **A)** Um decréscimo dos níveis de *klotho* urinário provavelmente é a alteração mais precoce detectável na DRC. Aumento do FGF-23, diminuição da vitamina D, aumento dos níveis de PTH precedem a hiperfosfatemia durante a progressão da DRC. **B)** Decréscimo do *klotho* induz resistência ao FGF-23, resultando em aumento compensatório do FGF-23 para manter os níveis de fósforo dentro dos valores de referência. Entretanto, isto leva à diminuição da síntese de vitamina D. Devido à vitamina D aumentar os níveis de expressão do *klotho*, baixos níveis de vitamina D diminuem ainda mais a expressão do *klotho*. Além disso, baixos níveis de vitamina D aumentam os níveis de PTH, e altos níveis de PTH estimulam ainda mais o FGF-23. A retenção de fósforo, que ocorre mais tardiamente, é causada por esses quatro fatores<sup>15a</sup>.

com normofosfatemia<sup>18</sup>. O fato de a expressão do *klotho* na paratireoide estar diminuída em pacientes com DRC pode explicar por que os altos níveis de FGF23 falham em suprimir o PTH. Altos níveis de FGF23 e baixos níveis de vitamina D podem diminuir ainda mais a expressão do *klotho* no rim e no tecido paratireoideano em pacientes com DRC, pois o FGF23 e a vitamina D promovem *downregulation* e *upregulation* do *klotho*, respectivamente<sup>19</sup>. A diminuição da expressão do *klotho* exacerba a resistência renal ao FGF23, diminuindo os níveis de vitamina D e aumentando os níveis de PTH. Este círculo vicioso pode contribuir para o processo fisiopatológico do desarranjo do metabolismo do fósforo nos pacientes com DRC. Em estágios avançados de DRC, o aumento dos níveis de FGF23 pode não compensar a sobrecarga de fósforo da alimentação; isto resulta em evidente hiperfosfatemia, deficiência de vitamina D e desenvolvimento de hiperplasia de paratireoide<sup>2</sup>.

## AVANÇOS RECENTES

### KLOTHO SECRETADO

Proteínas *klotho* na superfície celular podem ser substratos para proteases membrano ancoradas ( $\alpha$  e  $\beta$  secretases) que liberam o domínio extracelular do *klotho*. O domínio extracelular do *klotho* pode ser detectado no sangue, urina e fluido cerebrospinal<sup>20</sup>. Assim, existem duas formas da proteína *klotho*: *klotho* de membrana e *klotho* secretado.

O *klotho* de membrana funciona como correceptor obrigatório para o FGF-23. Estudos recentes mostram várias funções da proteína *klotho* secretada; porém esta

não funciona como receptor solúvel para FGF-23 porque o *klotho* secretado e o FGFR (receptor de FGF-23) não se ligam com alta afinidade ao FGF-23 isoladamente<sup>2</sup>.

O *klotho* secretado pertence à família das glicosidases-1. Estas enzimas hidrolisam as ligações  $\beta$ -glicosídicas terminais de sacárides, glicoproteínas e glicolipídios e liberam glicose<sup>21</sup>. Entretanto, os significados fisiológicos da atividade do *klotho* secretado e dos seus substratos naturais produzidos não estão claros.

### KLOTHO SECRETADO E CANAIS/TRANSPORTADORES IÔNICOS

Estudos recentes mostraram que o *klotho* secretado ativa membros de uma família de canais e receptores transitórios potenciais de cálcio, especialmente TRPV5 e TRPV6<sup>22,23</sup>. TRPV5 é expresso nos néfrons distais e promove reabsorção renal do íon cálcio, enquanto o TRPV6 é expresso no epitélio intestinal e promove a absorção de cálcio. O *klotho* secretado contribui para maior duração da atividade do canal de cálcio e aumenta a reabsorção de cálcio nos túbulos distais através de sua atividade sialidase (cliva os terminais de ácidos siálicos dos glicanos N-ligados do canal TRPV5, aumentando sua estabilidade na membrana luminal)<sup>23</sup>. Ação enzimática semelhante é também observada sobre os canais de potássio (K), ROMK-1, que são expressos nos néfrons distais. O *klotho* secretado regula a atividade destes canais e promove a excreção de  $K^{24}$  (Fig. 52.3).

Outra função enzimática do *klotho* secretado: regulação direta do transporte de fósforo nos túbulos proximais através da deglicosilação do NaPi-2a. Isto causa maior suscetibilidade do NaPi-2a às proteases da borda



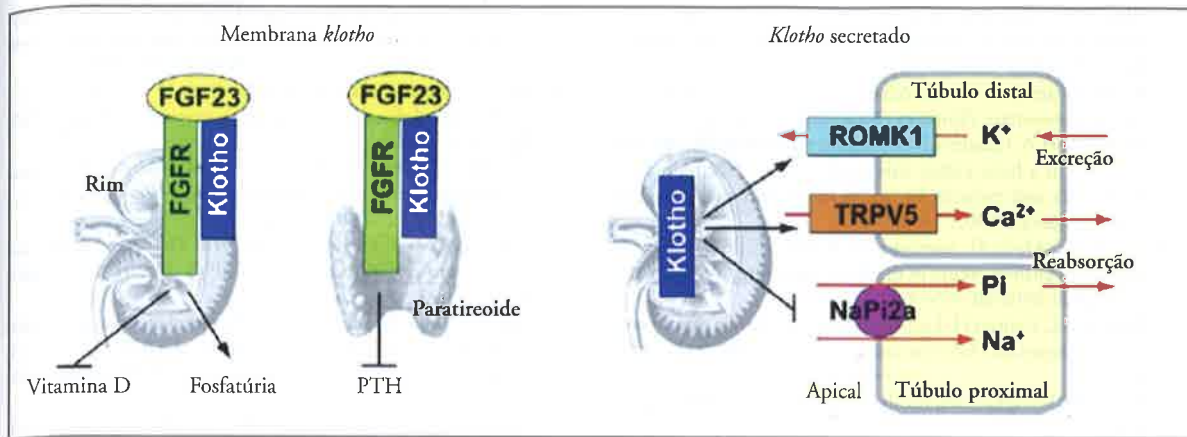


Figura 52.3 – Múltiplas funções do *klotho* de membrana e do *klotho* secretado. *Klotho* funciona como um correceptor obrigatório do FGF-23 no rim e PT. A atividade do *klotho* de membrana garante um balanço negativo de fósforo por indução de fosfatúria e supressão de síntese de vitamina D e supressão da expressão e secreção de PTH pela PT. O *klotho* secretado existe no fluido luminal pelos túbulos renais e na urina e sua função como enzima modifica os glicanos N-ligados do TRPV5 e ROMK-1 na membrana apical dos túbulos distais, aumentando a reabsorção de cálcio e excreção de potássio. O *klotho* secretado também promove deglicosilação do cotransportador NaPi-2a da borda “em escova” dos túbulos proximais e diminui a absorção de fósforo independente do FGF-23<sup>2</sup>.

em escova das células tubulares proximais, resultando na diminuição do número e atividade do NaPi-2a, promovendo fosfatúria independente do FGF-23<sup>25</sup>.

### KLOTHO SECRETADO E DRC

Embora existam dificuldades práticas em determinar a expressão total do *klotho* nos rins dos pacientes, é possível dosar o *klotho* secretado no sangue e na urina<sup>26</sup>. Recentemente, foi observado decréscimo progressivo na proteína *klotho* secretada na urina durante a progressão da DRC, mesmo em estágios precoces 1-2, podendo o *klotho* representar o biomarcador mais sensível e precoce para a detecção de DRC<sup>27</sup>. Devido ao *klotho* secretado ativar TRPV5 e inibir o NaPi-2a, potencialmente contribui para o processo fisiopatológico da DRC<sup>2</sup>.

### RESUMO

Em resumo, o aumento do fósforo sérico promove aumento do FGF-23, diminuição da vitamina D, aumento do PTH e decréscimo do *klotho* (Fig. 52.2).

*Klotho* é uma proteína expressa no rim e na paratireoide, que atua como correceptor obrigatório para o FGF-23. FGF-23 é um hormônio que promove um balanço negativo de fósforo, pois é fosfatúrico e contrarregulador da vitamina D. A desregulação do eixo endócrino, mediado pelo FGF-23 e *klotho*, está associada à progressão da DRC e suas complicações, como a calcificação vascular, representando o FGF-23 e o *Klotho*, os principais biomarcadores e alvos terapêuticos da DRC<sup>2</sup>.

Restrição dietética de fósforo e administração de quelantes de fósforo podem ser consideradas as intervenções mais importantes. O ideal, talvez, é que a restrição de fósforo se inicie quando os níveis de FGF-23 já estiverem elevados. Isto diminuirá a sobrecarga de fósforo ao néfron, interrompendo o ciclo vicioso: a restrição de

fósforo diminui os níveis séricos de FGF-23 e eleva os níveis de vitamina D, que, por sua vez, aumenta a expressão do *klotho* nos rins e paratireoide<sup>2</sup>. Porém, a dosagem de FGF-23 é de alto custo e ainda não é preconizada de rotina para o diagnóstico de distúrbio do metabolismo mineral secundário à DRC. Talvez em um futuro próximo, quando mais trabalhos prospectivos randomizados comprovarem a importância de sua dosagem de rotina, possamos tratar mais precocemente estes distúrbios.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levey AS, Atkins R, Coresh J *et al.* Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007; 72: 247-259.
2. John GB, Cheng CY, Kuro-o M. Role of *klotho* in aging, phosphate metabolism, and CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 127-134.
3. Martin JE, Sheaff MT. Renal ageing. *J Pathol* 2007; 211: 198-205.
4. Stubbs JR, Liu S, Tang W *et al.* Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2116-2124.
5. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890.
6. 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.
7. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H *et al.* Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45-51.
8. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y *et al.* Targeted ablation of FGF-23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113: 561-568.
9. Razzaque MS, Sitara D, Taguchi T *et al.* Premature aging-like phenotype in fibroblast growth factor 23 null mice is a vitamin D-mediated process. *FASEB J* 2006; 20: 720-722.

10. Ohnishi M, Razzaque MS. Dietary and genetic evidence for phosphate toxicity accelerating mammalian aging. *FASEB J* 2010; 24: 3562-3571.
11. Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology (Bethesda)* 2009; 24: 17-25.
12. Liu S, Gupta A, Quarles LD. Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 329-335.
13. Farrow EG, Davis SI, Summers LJ, White KE. Initial FGF23-mediated signaling occurs in the distal convoluted tubule. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 955-960.
14. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V *et al.* The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117: 4003-4008.
- 15a. Kuraia M. Phosphate and Klotho. *Kidney Int* 2011; 121 (Suppl): 520-523.
15. Saji F, Shiizaki K, Shimada S *et al.* Regulation of fibroblast growth factor 23 production in bone in uremic rats. *Nephron Physiol* 2009; 111: 59-66.
16. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW *et al.* Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-2138.
17. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease—what's new? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1705-1708.
18. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E *et al.* Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2205-2215.
19. Marsell R, Krajsnik T, Goransson H *et al.* Gene expression analysis of kidneys from transgenic mice expressing fibroblast growth factor-23. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 827-833.
20. Bloch L, Sineshchekova O, Reichenbach D *et al.* Klotho is a substrate for alpha-, beta- and gamma-secretase. *FEBS Lett* 2009; 583: 3221-3224.
21. Tohyama O, Imura A, Iwano A *et al.* Klotho is a novel beta-glucuronidase capable of hydrolyzing steroid beta-glucuronides. *J Biol Chem* 2004; 279: 9777-9784.
22. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW *et al.* The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science* 2005; 310: 490-493.
23. Cha SK, Ortega B, Kurosu H *et al.* Removal of sialic acid involving Klotho causes cell surface retention of TRPV5 channel via binding to galectin-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 9805-9810.
24. Cha SK, Hu MC, Kurosu H *et al.* Regulation of renal outer medullary potassium channel and renal K<sup>+</sup> excretion by klotho. *Mol Pharmacol* 2009; 76: 38-46.
25. Hu MC, Shi M, Zhang J *et al.* Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J* 2010; 24: 3438-3450.
26. Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I *et al.* Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-klotho measurement: agedependent change of soluble alpha-klotho levels in healthy subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398: 513-518.
27. Hu MC, Shi M, Zhang J *et al.* Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 124-136.

NEFROTOXICIDADE RELACIONADA  
**SEÇÃO 9**  
À VANCOMICINA E SEU USO EM PACIENTES  
COM FUNÇÃO RENAL ALTERADA

**Lesão Renal Aguda**





# NEFROTOXICIDADE RELACIONADA À VANCOMICINA E SEU USO EM PACIENTES COM FUNÇÃO RENAL ALTERADA

Benedito Jorge Pereira  
Emilia Maria Dantas Soeiro



## INTRODUÇÃO

Observa-se que cerca de 20% dos episódios de lesão renal aguda (LRA) são devidos à nefrotoxicidade por drogas. Os fatores de risco relacionados aos pacientes que desenvolvem a nefrotoxicidade incluem: idade avançada, doença renal crônica (DRC) subjacente, depleção de volume intravascular, exposição a múltiplas drogas nefrotóxicas, presença de diabetes, insuficiência cardíaca e sepse<sup>1</sup>.

Apesar de algumas drogas serem inerentemente nefrotóxicas, existem alguns fatores de risco relacionados a dose utilizada, tempo de tratamento e ação sinérgica com outros medicamentos com potencial de toxicidade que aumentam o risco de lesão renal. Na presença de qualquer um desses fatores de risco, especialmente com múltiplos deles, deve-se monitorar cuidadosamente as alterações da função renal, mesmo quando ocorrem elevações discretas de creatinina<sup>1</sup>.

Entre as drogas referidas como nefrotóxicas, a atual composição de vancomicina inicialmente gerou uma série de dúvidas se realmente estaria ligada à LRA. Inicialmente, a vancomicina foi introduzida para uso na prática clínica em 1958, indicada para infecções por bactérias gram-positivas aeróbias e anaeróbias. Seu uso apresentou um declínio nas décadas de 1960 e 1970, devido aos efeitos adversos e à introdução das penicilinas semissintéticas. No entanto, a partir da década de 1980, com o aumento no número de infecções por *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente (SAMR), houve um incremento do seu uso. Porém, nos últimos 20 anos, muitos estudos têm demonstrado a ligação entre o uso da vancomicina em larga escala e a incidência de reações adversas, o que inclui em especial a presença de nefrotoxicidade<sup>2</sup>.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DA VANCOMICINA

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo com um peso molecular de 1446Da, usada no tratamento de *S. aureus* meticilinoresistente e infecções por enterococos. Inibe a síntese da parede celular da bactéria pela formação de um complexo estável que impede a incorporação dos ácidos N-acetilmurâmico e N-acetilglicosamino na matriz dos peptídeoglicanos<sup>2</sup>.

A absorção por via oral da vancomicina não é significativa e a administração por via intravenosa apresenta um perfil farmacocinético complexo em relação a tempo e concentração sérica. Em pacientes com função renal normal, a distribuição varia de 30 minutos a 1 hora, e a meia-vida varia de 6 a 12 horas. A eliminação é quase exclusivamente renal, com cerca de 80-90% da droga excretada inalterada na urina em até 24 horas em pacientes com função renal normal. A depuração renal da vancomicina diminui de modo linear com o ritmo de filtração glomerular, o que em pacientes anúricos resulta em meia-vida de até 100 a 200 horas<sup>3,4</sup>.

A depuração extrarrenal da vancomicina é cerca de 5 a 8,5% e faz-se possivelmente por conjugação hepática. O volume de distribuição é de 0,4 a 1L/kg, enquanto a ligação às proteínas varia de 50 a 55%. A farmacodinâmica da droga é caracterizada por um modo de ação lento, com penetração tecidual geralmente ruim e afetada pelo estado de inflamação do tecido<sup>3,4</sup>.

O melhor parâmetro de previsão de atividade farmacocinética e farmacodinâmica da vancomicina é a área sob a curva de concentração de 24 horas (AUC) sobre a concentração inibitória mínima (CIM) – AUC/CIM ou AUC/MIC. Observa-se que, enquanto uma AUC/MIC > 400

correlaciona-se com sucesso clínico, a AUC/MIC > 850 está relacionada com sucesso microbiológico. Com base nessas observações, em consenso proposto por Rybak *et al* foi recomendado um alvo de AUC/MIC  $\geq 400^5$ . O cálculo da AUC/MIC não é prático para uso rotineiro, no entanto, há boa correlação entre a exposição total da droga dada pela AUC/MIC e os níveis séricos de vancomicina, que é atualmente utilizada para orientar a dose e o momento de administração da droga<sup>6</sup>.

## NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR VANCOMICINA

Sabe-se que, recebendo 25% do débito cardíaco, o alto fluxo sanguíneo renal possibilita maior concentração das drogas e seus metabólitos, o que contribui muito para a nefrotoxicidade. Muitas células renais têm maior possibilidade de dano celular, quando expostas a substâncias potencialmente nefrotóxicas, particularmente na alça de Henle, onde há maior consumo metabólico e um padrão de irrigação medular ruim, que torna essa região mais suscetível ao ambiente hipóxico. A alta concentração da nefrotóxina e seus metabólitos na medula e no interstício renal promovem lesão celular, tanto por meio de toxicidade direta, quanto por dano isquêmico<sup>7</sup>.

Os mecanismos de nefrotoxicidade induzidos pela vancomicina permanecem obscuros. Estudo recente sugere que o estresse oxidativo está fortemente envolvido na patogênese da lesão, com eventos inflamatórios *in vivo* gerados indiretamente por espécies reativas de oxigênio. A vancomicina estimula a fosforilação oxidativa e a formação de radicais livres que podem inibir a enzima superóxido dismutase, levando a alterações nos mecanismos antioxidantes intrínsecos<sup>8</sup>. Esse parece ser o principal mecanismo de nefrotoxicidade conhecido, porém já foi até referido o envolvimento de fatores do complemento e de mediadores inflamatórios, contribuindo com a toxicidade induzida pela vancomicina, porém sem muitos dados comprobatórios, além de vários genes marcadores de toxicidade afetados com a administração de altas doses da droga e que ainda se encontram em estudo<sup>9</sup>.

A nefrotoxicidade à vancomicina foi uma preocupação no início do seu uso, quando as preparações eram impuras, chamada de "lama do Mississippi". Até recentemente, muitos especialistas consideravam a nefrotoxicidade por vancomicina purificada um evento pouco frequente, de baixo risco e reversível. O uso de dosagens séricas na orientação dos intervalos de administração da droga permitiu que se utilizasse a vancomicina com maior segurança, evitando complicações ligadas à nefrotoxicidade. Dados mais recentes sugerem taxas maiores de nefrotoxicidade com níveis séricos maiores do que aquele recomendado de 15-20µg/mL antes da próxima dose<sup>10</sup>. Porém, com as mudanças nos padrões de suscetibilidade do *S. aureus* à vancomicina, houve necessidade de doses maiores da droga, o que poderia gerar níveis séricos mais altos e maior suscetibilidade à nefrotoxicidade. Em pacientes gravemente enfermos,

tem-se recomendado uma dose de ataque de 25 a 30mg/kg, administrada duas a três vezes ao dia, com uma infusão máxima de 10 a 15mg/min, e concentrações séricas mínimas de 15-20µg/mL<sup>11</sup>.

A relação causal direta entre a toxicidade e as concentrações séricas de vancomicina é limitada, existindo inclusive conflitos quanto a: caracterização do agente nefrotóxico implicado, principalmente se a vancomicina estiver associada com outras drogas, variadas definições de nefrotoxicidade e incapacidade de examinar a sequência temporal de eventos que envolvem as mudanças na função renal secundária à exposição à vancomicina<sup>12</sup>.

Convém ressaltar que o controle de rotina dos níveis séricos e os ajustes na dose de droga têm sido discutidos há anos. A controvérsia resultou de evidências conflitantes sobre o uso de concentrações séricas de vancomicina para prevenir a toxicidade induzida pela droga e os níveis séricos eficazes para o tratamento das infecções. Estudos recentes sugerem que a vancomicina tem menor potencial nefrotóxico quando utilizada em doses convencionais, como 1g a cada 12 horas, a menos que seja usada concomitantemente com outros fármacos nefrotóxicos ou em doses muito elevadas<sup>13</sup>.

Uma análise prospectiva de 95 pacientes tratados por infecções invasivas por *S. aureus* metiliclorresistente comparou a resposta clínica e a mortalidade para uma concentração inibitória mínima (CIM) alta (> 2) contra uma CIM baixa (< 2) e a nefrotoxicidade com níveis séricos altos (> 15µg/mL) versus níveis séricos baixos de vancomicina (< 15µg/mL). Essa análise mostrou a ocorrência de nefrotoxicidade em 12% dos pacientes com níveis altos e nenhum caso no grupo dos pacientes com dose baixa de vancomicina. A nefrotoxicidade nesses casos foi independente da associação com outras drogas e do tempo de tratamento<sup>14</sup>.

Jefes *et al* mostraram que, de 94 pacientes em uso de vancomicina, 42,7% desenvolveram nefrotoxicidade. Os fatores de risco independentes para essa nefrotoxicidade foram os níveis séricos elevados da droga (> 15µg/mL) e o tempo de tratamento. O grupo que desenvolveu toxicidade renal teve maior mortalidade e maior permanência hospitalar. Em 72,5% destes pacientes, a creatinina sérica normalizou na evolução e retornou aos valores basais<sup>15</sup>.

Uma análise retrospectiva de 102 pacientes publicada por Ingram *et al* mostrou 15,7% de nefrotoxicidade naqueles que receberam vancomicina com infusão contínua, sendo os fatores de risco para a lesão: uso concomitante de aminoglicosídeos ou diuréticos de alça e uma concentração sérica da droga > 28µg/mL<sup>16</sup>.

No consenso proposto por Gupta *et al*, para se definir que a nefrotoxicidade foi relacionada à vancomicina, sugeriu-se que devam ser obtidas pelo menos duas ou três dosagens de creatinina elevadas em mais de 50% do basal, documentadas após vários dias de terapia, na ausência de uma explicação alternativa para o aumento da creatinina<sup>17</sup>.

Uma concordância na literatura tem sido aceita, de que o risco de nefrotoxicidade pela vancomicina aumen-

ta com o uso de doses maiores, tempo mais prolongado de tratamento, isto é, maior que sete dias, uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos, pacientes gravemente doentes e na presença de função renal previamente comprometida<sup>10</sup>.

Em pacientes da terapia intensiva, os vários fatores de risco concomitantes podem confundir a análise da exposição à vancomicina e a nefrotoxicidade. No entanto, nesses pacientes, os escores de avaliação de risco de morte mais elevados e uso de drogas vasoativas são os fatores de risco significativos para o desenvolvimento de nefrotoxicidade<sup>17</sup>. Esses pacientes apresentam maior risco da nefrotoxicidade, com um nível sérico da droga > 10µg/mL, comparados a pacientes não internados em UTI, onde o maior risco se apresenta com concentrações da droga > 20µg/mL<sup>18</sup>.

Outra questão muito discutida em relação à nefrotoxicidade é a forma de uso da vancomicina. Haveria um questionamento se o uso contínuo favoreceria um nível sérico mais conveniente, rápido e com menos variabilidade em relação às administrações intermitentes. Segundo Ingram *et al*, o uso contínuo tem menor incidência de nefrotoxicidade, porém, em um levantamento em pacientes após cirurgia cardíaca, não houve alterações significativas na creatinina sérica entre os grupos com o uso contínuo e intermitente da droga, o que demonstra ainda não haver um consenso sobre a forma de administração da droga e que se deve priorizar a avaliação do nível sérico, independente da forma de administração<sup>16,19</sup>.

Em resumo, observa-se que os dados atuais ainda são insuficientes para identificar a verdadeira incidência da nefrotoxicidade associada à vancomicina com doses mais elevadas. As limitações devem-se a vários fatores, como dados disponíveis apenas observacionais, falta um estudo prospectivo, randomizado, com ensaios bem controlados e à dificuldade em discernir se as concentrações elevadas da vancomicina são uma causa da nefrotoxicidade ou se secundárias à redução do ritmo de filtração glomerular<sup>20,21</sup>.

### USO DA VANCOMICINA EM PACIENTES COM FUNÇÃO RENAL ALTERADA

Nos pacientes que já apresentam função renal alterada e que não podem interromper seu uso ou mesmo substituir a vancomicina, sugere-se corrigir a dose da droga conforme a redução do ritmo de filtração glomerular e realizar a dosagem sérica da vancomicina antes da próxima dose a ser administrada, aumentando os intervalos de administração, se o nível sérico ultrapassar o alvo proposto de 15-20µg/mL.

Conforme um consenso de uso da vancomicina na insuficiência renal, sugere-se<sup>5</sup>:

- Se Clcr > 50mL/min: a dose é a usual, iniciar com 15-20mg/kg/dose a cada 12 horas e ajustar conforme a vancocinemia.
- Clcr 20-49mL/min: iniciar com 15-20mg/kg/dose a cada 24 horas e ajustar conforme a vancocinemia.

- Clcr < 20mL/min: os intervalos da dosagem serão maiores e determinados conforme a vancocinemia.

Não se pode esquecer que a monitorização de níveis séricos de vancomicina está indicada em pacientes recebendo terapia mais agressiva, isto é, se o objetivo for níveis terapêuticos de 15-20µg/mL em vez do nível habitual acima de 10µg/mL nos pacientes com função renal instável, com risco de nefrotoxicidade e naqueles para os quais será indicada terapia prolongada (> 5 dias). O melhor momento de dosar a vancocinemia deve ser sempre antes da próxima dose, no vale, e não após a dose, no pico, pois a concentração no período do vale é o método mais prático e acurado para monitorar a eficácia e tentar conter o risco de agravar a lesão renal. A vancocinemia no vale deve ser sempre mantida acima de 10µg/mL, para manter níveis séricos adequados e evitar o surgimento de resistência e falência de tratamento. Para infecções bacterianas complicadas (bacteriemia, endocardite, osteomielite, meningite e pneumonia hospitalar causadas por *Staphylococcus aureus* são recomendadas vancocinemas no vale entre 15 e 20µg/mL, a fim de melhorar a penetração e aumentar a probabilidade de se obter uma concentração sanguínea adequada que possa resultar na evolução clínica favorável<sup>5,22</sup>.

Não há dados suficientes de ensaios clínicos que suportem a segurança de vancocinemas acima de 15-20µg/mL no vale e, portanto, o julgamento clínico deve guiar a frequência da monitorização quando se optar pela terapia mais agressiva<sup>5</sup>.

### USO DE VANCOMICINA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM DIÁLISE

Não se pode esquecer que concentrações séricas acima da dose terapêutica podem aumentar o risco de nefrotoxicidade nos pacientes com estágio V da doença renal crônica<sup>10</sup>, assim como de ototoxicidade<sup>23</sup>. Uma redução considerável do *clearance* de creatinina residual já foi relatada em 17 a 55% dos pacientes com níveis maiores que 15µg/mL<sup>10</sup>. O risco aumenta com a dose total da vancomicina e torna-se mais importante pela presença de doença renal crônica e a coadministração de outros agentes nefrotóxicos como os aminoglicosídeos<sup>10</sup>. Consequentemente, a vancomicina pode afetar a função renal residual de pacientes em hemodiálise, além de aumentar a frequência de perda da audição, em torno de 12%, especialmente nos idosos<sup>23</sup>.

As principais características farmacológicas e a orientação de dose da vancomicina nos pacientes dialíticos estão resumidas nos Quadros 53.1 e 53.2, respectivamente<sup>24</sup>.

O *clearance* de vancomicina obtido pela diálise extracorpórea é favorecido por seu moderado volume de distribuição e fraca ligação proteica e dificultado por seu alto peso molecular<sup>24-26</sup>. Um estudo de 409 níveis séricos de vancomicina em pacientes dialíticos demonstrou pouca influência do peso corporal, duração da diálise, taxas de fluxo de sangue e dialisato na retirada da vanco-



**Quadro 53.1** – Parâmetros farmacológicos da vancomicina em pacientes na hemodiálise.

Administração	IV
T1/2	100-200 horas em pacientes anúricos
Vd	0,72-0,9/kg
Ligação proteica	20%
Clearance de vancomicina	Correlação linear com o clearance de creatinina
Efeito pós-antibiótico	0,2-2 horas ( <i>Staphylococcus aureus</i> )
Taxa de extração	30-46% (com membranas de alto fluxo) Aumenta com a duração da diálise, $ktV$ Diminui levemente com o reuso do filtro
Rebound	16-36%; máximo 3-6 horas após a diálise
Parâmetros PKPD	AUCMIC > 400 para cura clínica > 850 para cura microbiológica

Vd = volume de distribuição; T1/2 = meia-vida; AUCMIC = área sob a (concentração)/concentração inibitória mínima; PD = farmacodinâmica; PK = farmacocinética. Adaptado de Vandecasteele e De Vriese<sup>24</sup>.

**Quadro 53.2** – Guia proposto para dose de vancomicina para pacientes em hemodiálise.

Monitorização	Monitorização do nível sérico mínimo antes de cada sessão de diálise
Níveis mínimos alvo	15-20µg/mL > 20µg/mL: aumenta o risco de nefro e ototoxicidade < 15µg/mL: aumenta o risco de falência terapêutica
Taxa de infusão	15mg/min, com o fim da infusão coincidente com o termino da sessão
Dose de ataque	20-25mg/kg peso seco
Dose de manutenção	Não há nenhum bom estudo publicado; doses fixas parecem inadequadas. Provavelmente melhor é ser guiada pelo nível sérico, no decorrer do intervalo dialítico, peso seco atual e função renal residual
Dose máxima	4g, também em obesidade mórbida
Momento da administração	Administração intradiálítica é mais conveniente do que a pós-dialítica, com dose 13-34% mais alta do que a pós-dialítica, se usados capilares de alto fluxo

Adaptado de Vandecasteele e De Vriese<sup>24</sup>.

micina<sup>27</sup>. Como aconteceu nesses pacientes, já ficou muito claro que membranas de baixo fluxo removem muito pouco a vancomicina<sup>25,26</sup>. Ao contrário, as membranas de alto fluxo são caracterizadas por taxas de extração tão altas quanto 30-46% da dose administrada<sup>28,30,31</sup>. Um estudo publicado por Ariano RE *et al* encontrou taxa de extração de  $30 \pm 7\%$  durante 3 horas de

diálise e  $38 \pm 8\%$  durante 4 horas de sessão, mostrando que, quanto maior o tempo de diálise, maior será sua extração se usados capilares de alto fluxo<sup>32</sup>.

Embora os estudos sejam conflitantes, a remoção dialítica da vancomicina também foi relatada em correlação com o  $Kt/V$ <sup>33,34</sup>. Tal correlação não é tão esperada pelas características da vancomicina de molécula média.

Também é importante ressaltar que as diferenças na depuração da vancomicina entre as diferentes membranas sintéticas de alto fluxo não parecem ser clinicamente relevantes<sup>28,33,35</sup>. Pallotta KE *et al* não encontraram diferenças no clearance da vancomicina entre membranas de polietersulfona de alta permeabilidade, polietersulfona de baixa e média permeabilidade e poliácridonitrila<sup>36</sup>. Da mesma forma, o reuso do filtro reduz muito pouco o clearance de vancomicina, o que pode ser observado como um achado de importância clínica pouco clara<sup>36</sup>.

Realizamos uma avaliação observacional e comparativa entre pacientes com lesão renal aguda dialítica por nefrotoxicidade à vancomicina, comparando filtros de alto fluxo e baixo fluxo, e observamos que, mesmo no paciente com uso de alto fluxo, os níveis de vancomicina permaneceram elevados por aproximadamente duas semanas após o início da falência renal, e quando os pacientes iniciaram as sessões de diálise com capilar de alto fluxo havia redução dos níveis séricos imediatamente, porém com rebound de aproximadamente 30%, documentado com dosagens seriadas antes, depois da sessão e 24 horas após a diálise, confirmando esses achados<sup>37</sup>.

Durante 3 a 6 horas após a diálise, o rebound de vancomicina de 16-36% reflete uma fase de redistribuição da droga<sup>25,33</sup>. Consequentemente, a remoção estimada da vancomicina baseada na dosagem do nível sérico coletado imediatamente após a diálise superestima seu clearance dialítico<sup>25</sup>.

Em relação à administração de vancomicina em pacientes em hemodiálise, observa-se que a dose de ataque de 20mg/kg de peso seco, realizada após a diálise, é superior à dose fixa de 1g para atingir os níveis desejados<sup>28</sup>. A dose de ataque de 25mg/kg baseada no peso seco, administrada no fim da sessão de diálise com taxa de infusão máxima de 1g/h, também é sugerida, apesar de os dados que apoiam essa conduta serem ainda pouco precisos<sup>30</sup>.

Usar uma dose fixa de vancomicina em pacientes em hemodiálise parece ser especialmente problemático naqueles com alto índice de massa corporal<sup>36</sup>. Vários estudos conduzidos em pacientes com função renal normal demonstraram que, mesmo na obesidade mórbida, a dose inicial da vancomicina deve ser baseada no peso corporal atual (PCA) e não no peso corporal ideal (PCI)<sup>38-40</sup>. Como a dose de ataque da vancomicina é independente da função renal, sugere-se que ela deva ser baseada no peso atual dos pacientes em hemodiálise<sup>10,28</sup>. Devido à necessidade de maior tempo para a administração de doses mais elevadas e consequentemente maiores perdas dialíticas, sugere-se que as doses ligeiramente menores devam ser suficientes para os obesos mórbidos.

Sobre a influência do edema na dose a ser administrada, ainda faltam dados mais estabelecidos. Existem diretrizes que propõem uma dose máxima diária de 4g nos pacientes com função renal normal<sup>5</sup>. Não há dados sobre doses máximas aceitáveis na obesidade mórbida e parece razoável estender esse limite superior para a população de obesos, bem como naqueles em hemodiálise.

Dados sobre as doses de manutenção em pacientes em hemodiálise são ambíguos. Quando a vancomicina for administrada uma vez na semana na dose de 20mg/kg usando filtros de alto fluxo, 84% dos pacientes tiveram nível mínimo < 10µg/mL e 28%, nível < 5µg/mL após uma semana<sup>28</sup>. Revendo os dados desse trabalho, revela-se que, com uma dose fixa de 500mg administrada após cada sessão de diálise, 40,8% dos níveis mínimos foram menores de 15µg/mL, 31% estavam acima de 20µg/mL e só 28% estavam na faixa atualmente recomendada de 15-20µg/mL<sup>28</sup>, o que demonstra como uma dose fixa de vancomicina administrada após a sessão pode prejudicar a terapêutica apropriada. Quando uma programação semelhante foi administrada durante a última hora de diálise, em vez de ser após a sessão, 2% dos pacientes tinham níveis mínimos (> 20µg/mL), 86% tinham níveis mínimos subterapêuticos (47% entre 10 e 15µg/mL; 37% entre 5 e 10µg/mL e 2% no nível < 5µg/mL) e só 12% dos pacientes tinham níveis mínimos na faixa-alvo de 15-20µg/mL<sup>32</sup>. Em outro estudo cita que a dose de manutenção de 500mg dada no final da sessão de diálise produz um nível mínimo de  $17 \pm 8\mu\text{g/mL}$ , mas os detalhes sobre a proporção de pacientes a atingir os níveis mínimos alvo não foi relatada<sup>24</sup>.

A influência do peso corporal atual na dose de manutenção dos pacientes em hemodiálise deve ser considerada, mas o quanto isso influencia no acompanhamento não está claro. Parece não ser seguro administrar a dose de manutenção antes de dois a três dias do intervalo dialítico. No entanto, nenhum estudo examinou o quanto deva ser a dose suplementar antes do maior intervalo, isto é, antecedendo o período de final de semana<sup>24</sup>.

Quando a vancomicina for administrada durante a última hora de diálise, em vez de após o procedimento, a eliminação de 13-50% da dose tem sido relatada<sup>31,41</sup> e deve-se ter em mente isso, ao decidir sobre o modo de administração. Um estudo que comparou a infusão de 15mg/kg após a diálise, 15mg/kg durante a última hora e 30mg/kg durante as últimas 2 horas de diálise<sup>31</sup>, os níveis mínimos médios foram: 23,8; 17,9 e 29,7µg/mL no terceiro dia, e 14,9; 10,5 e 19µg/mL no quinto dia, reiterando que ocorre a perda de dose na última hora em capilares de alto fluxo<sup>31</sup>.

Com relação ao modo de intermitente, não há dados experimentais que avaliem a hemodiálise curta diária e noturna<sup>42</sup>. Modelos matemáticos, avaliando de forma aleatória tempo > CIM como o principal parâmetro farmacocinético e dinâmico da droga, preveniram que doses idênticas, usadas três vezes por semana na diálise convencional, devem ser administradas após cada diálise

diária<sup>42</sup>. A taxa de remoção de 36% da vancomicina em relação a uma sessão de diálise de 8 horas tem sido relatada em diálise de baixa eficiência (SLED)<sup>43</sup>.

Não se pode esquecer também que o impacto da função renal residual nas dosagens de vancomicina em pacientes em hemodiálise ainda não foi estudado. A maioria dos trabalhos sobre esse tema excluiu pacientes com função renal residual relevante<sup>27,28,32,36</sup>. Com base na relação linear entre ClCr e clearance de vancomicina, Pallota e Manley calcularam que os níveis mínimos de 48 horas podem ser menores que 40% dos pacientes com ClCr residual de 15mL/min do que em pacientes anúricos<sup>36</sup>. Na prática clínica, não permanece claro o quanto que a função renal residual pode contar na dosagem da vancomicina em pacientes dialíticos.

Observa-se, com isso, que há muitas variáveis na farmacocinética e dinâmica da vancomicina em pacientes dialíticos para serem consideradas. As mais importantes são: peso corporal no momento da administração da droga, função renal residual e possivelmente intervalo interdialítico, apesar de os dados sobre esse tema serem escassos<sup>26</sup>. A maioria dos estudos sobre dosagem da vancomicina em pacientes em hemodiálise contém casuísticas de tamanho pequeno, alvos terapêuticos inadequados e conseqüentemente oferecendo uma orientação sem muita consistência para a prática ambulatorial. A administração intradialítica é mais prática em pacientes ambulatoriais, porém doses maiores são necessárias para compensar a remoção intradialítica. A taxa de infusão deve ser de 15mg/min e o término da infusão deve coincidir com fim da sessão de diálise.

As medidas dos níveis mínimos no início de cada sessão podem ser usadas para orientar a terapia<sup>5,44</sup>. Os níveis mínimos subterapêuticos podem gerar um risco no tratamento, como falha e desenvolvimento de resistência, enquanto os níveis supratrapêuticos podem trazer um risco para a ototoxicidade e a nefrototoxicidade. Considerando a importância da função renal residual na evolução dos pacientes em diálise, ambas as toxicidades são relevantes para a população com DRC. Os níveis mínimos de 15-20µg/mL são, portanto, recomendados também para essa população de pacientes que usam a vancomicina<sup>5,23</sup>.

Uma dose baseada no peso de 20-25mg/kg, com o máximo de 4g, parece ser a mais adequada, com preferência para a faixa de dose mais elevada nos pacientes com sepse grave ou maior CIM. Os regimes com doses fixas de 500mg administrados durante ou após a sessão de hemodiálise são mais utilizados e com membranas de alto fluxo podem levar a uma inaceitável proporção de pacientes com níveis mínimos fora da faixa recomendada<sup>27,28,32</sup>.

Uma forma mais precisa de abordagem da dose de manutenção da vancomicina é necessária ainda. Atualmente, não há nenhum algoritmo validado, porém o que se pode realizar como alternativa mais viável é basear-se nos níveis mínimos séricos dosados antes da diálise, no intervalo interdialítico, considerando o peso seco e a

função renal residual. Estudos prospectivos são necessários e, enquanto isso, a melhor prática disponível recomenda doses mais elevadas que 500mg para pacientes com níveis mínimos baixos, função renal residual significativa e grande peso corporal atual e antes de um longo intervalo interdialítico.

## CONCLUSÕES

Conclui-se que a monitorização de níveis séricos de vancomicina está indicada em pacientes recebendo terapia mais agressiva para atingir níveis terapêuticos de 15-20µg/mL da dosagem sérica no vale. Os dados atuais ainda são insuficientes para identificar a verdadeira incidência da nefrotoxicidade associada à vancomicina com doses mais elevadas. As limitações devem-se a fatores como: dados apenas observacionais, falta um estudo prospectivo, randomizado, bem controlado e dificuldade em discernir se as concentrações elevadas da vancomicina são uma causa da nefrotoxicidade ou secundárias à redução do ritmo de filtração glomerular.

Nos pacientes que já apresentam função renal alterada e que não podem interromper seu uso ou mesmo substituir a vancomicina, sugere-se corrigir a dose da droga conforme a redução do ritmo de filtração glomerular e realizar a dosagem sérica da vancomicina antes da próxima dose a ser administrada, isto é, no vale, aumentando os intervalos de administração, se o nível sérico ultrapassar o alvo proposto de 15-20µg/mL.

Não se pode esquecer que concentrações séricas acima da dose terapêutica podem aumentar o risco de nefrotoxicidade nos pacientes com estágio V da doença renal crônica e de ototoxicidade. Nos pacientes que iniciaram a diálise, as membranas de baixo fluxo removem muito pouco a vancomicina, ao contrário das membranas de alto fluxo, que são caracterizadas por taxas de extração tão altas quanto 30-46% da dose administrada. Há muitas variáveis na farmacocinética e dinâmica da vancomicina em pacientes dialíticos para serem consideradas. As mais importantes são: peso corporal no momento da administração da droga, função renal residual e possivelmente o intervalo interdialítico.

Nos pacientes em hemodiálise, observa-se que a dose de ataque de 20mg/kg de peso seco, realizada após a diálise, é superior a dose fixa de 500mg a 1g para atingir os níveis desejados. Quando a vancomicina for administrada durante a última hora de diálise, em vez de após o procedimento, a eliminação de 13-50% da dose tem sido relatada. A administração intradialítica é mais prática em pacientes ambulatoriais, porém, devem-se considerar doses maiores para compensar a remoção intradialítica. A taxa de infusão deve ser de 15mg/min e o término deve coincidir com fim da sessão de diálise.

Na ausência de poucos dados de recomendações mais acuradas para o manuseio da dose de vancomicina nos pacientes com insuficiência renal, atualmente, sugere-se que a medida dos níveis mínimos no início de cada sessão possa ser usada para orientar a terapia, considerando o alvo de 15-20µg/mL também aos dialíticos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008; 78: 743-750.
2. Marinho DS, Huf G, Ferreira BL *et al.* The study of vancomycin use and its adverse reactions associated to patients of a Brazilian university hospital. *BMC Res Notes* 2011; 4: 236.
3. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC *et al.* Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 925-942.
4. Petrosillo N, Drapeau CM, Agrafiotis M *et al.* Some current issues in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobials in intensive care. *Minerva Anestesiol* 2010; 76: 509-524.
5. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 82-98.
6. Pea F, Furlanut M, Negri C *et al.* Prospectively validated dosing nomograms for maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1863-1867.
7. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1275-1283.
8. Oktom F, Arslan MK, Ozguner F *et al.* In vivo evidences suggesting the role of oxidative stress in pathogenesis of vancomycin-induced nephrotoxicity: protection by erdosteine. *Toxicology* 2005; 215: 227-233.
9. Dieterich C, Puey A, Lin S *et al.* Gene expression analysis reveals new possible mechanisms of vancomycin-induced nephrotoxicity and identifies gene markers candidates. *Toxicol Sci* 2009; 107: 258-269.
10. Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int* 2010; 77: 760-764.
11. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 1275-1279.
12. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC *et al.* Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 325-327.
13. Martin JH, Norris R, Barras M *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society Of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Biochem Rev* 2010; 31: 21-24.
14. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R *et al.* High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2138-2144.
15. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA *et al.* A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 2007; 29: 1107-1115.
16. Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA *et al.* Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 168-171.
17. Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *Neth J Med* 2011; 69: 379-383.
18. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM *et al.* Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 507-514.
19. Hutschala D, Kinstner C, Skhirdladze K *et al.* Influence of vancomycin on renal function in critically ill patients after cardiac sur-



- gery: continuous versus intermittent infusion. *Anesthesiology* 2009; 111: 356-365.
20. Panday PN, Sturkenboom M. Continuous infusion of vancomycin less effective and safe than intermittent infusion, based on pharmacodynamic and pharmacokinetic principles. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1964-1965.
  21. Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD *et al.* Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med* 2004; 123: 181-187.
  22. Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB *et al.* Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 668-674.
  23. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 483-486.
  24. Vandecasteele SJ and De Vriese AS. Vancomycin dosing in patients on intermittent hemodialysis *Semin Dial* 2011; 24: 50-55.
  25. Launay-Vacher V, Izzedine H, Mercadal L *et al.* Clinical review: use of vancomycin in haemodialysis patients. *Crit Care* 2002; 6: 313-316.
  26. Meyer CC, Calis KA. New hemodialysis membranes and vancomycin. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52: 2794-2796.
  27. Pai AB, Pai MP. Vancomycin dosing in high flux hemodialysis: a limited clearance sampling algorithm. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1812-1816.
  28. Barth RH, De Vincenzo N. Use of vancomycin in high-flux hemodialysis: experience with 130 courses of therapy. *Kidney Int* 1996; 50: 929-936.
  29. DeSoi CA, Sahn DF, Umans JG. Vancomycin elimination during high-flux hemodialysis: kinetic model and comparison of four membranes. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 354-360.
  30. Foote EF, Dreitlein WB, Steward CA *et al.* Pharmacokinetics of vancomycin when administered during high flux hemodialysis. *Clin Nephrol* 1998; 50: 51-55.
  31. Mason NA, Neudeck BL, Welage LS *et al.* Comparison of vancomycin dosage regimens during hemodialysis with cellulose triacetate dialyzers: post-dialysis versus intradialytic administration. *Clin Nephrol* 2003; 60: 96-104.
  32. Ariano RE, Fine A, Sitar DS *et al.* Adequacy of vancomycin dosing regimen in patients receiving high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 681-687.
  33. Castellano I, Gonzalez Castillo PM, Covarsi A *et al.* Vancomycin dosing in hemodialysis patients. *Nefrologia* 2008; 28: 607-612.
  34. Schaedeli F, Uehlinger DE. Urea kinetics and dialysis treatment time predict vancomycin elimination during high-flux hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 26-38.
  35. Zoer J, Schrandt-Van der Meer AM, Van Dorp WT. Dosage recommendation of vancomycin during haemodialysis with highly permeable membranes. *Pharm World Sci* 1997; 19: 191-196.
  36. Pallotta KE, Manley HJ. Vancomycin use in patients requiring hemodialysis: a literature review. *Semin Dial* 2008; 21: 63-70.
  37. Rubuski FB, Oliveira MT, Hamamoto RHF *et al.* Níveis de vancomicina persistentemente elevados agravando a nefrotoxicidade da vancomicina em paciente oncológico. Apresentação no XVI Congresso Paulista de Nefrologia; 2011 set 14-17; Atibaia, Brasil.
  38. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 621-625.
  39. Blouin RA, Bauer LA, Miller DD *et al.* Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 575-580.
  40. Vance-Bryan K, Guay DR, Gilliland SS *et al.* Effect of obesity on vancomycin pharmacokinetic parameters as determined by using a Bayesian forecasting technique. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 436-440.
  41. Scott MK, Macias WL, Kraus MA *et al.* Effects of dialysis membrane on intradialytic vancomycin administration. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 256-262.
  42. Decker BS, Mueller BA, Sowinski KM. Drug dosing considerations in alternative hemodialysis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14: e17-e26.
  43. Golestaneh L, Gofran A, Mokrzycki MH *et al.* Removal of vancomycin sustained low-efficiency dialysis (SLED): a need for better surveillance and dosing. *Clin Nephrol* 2009; 72: 286-291.
  44. James JK, Palmer SM, Levine DP *et al.* Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented gram-positive infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 696-700.

## LESÃO RENAL AGUDA E DOENÇA RENAL CRÔNICA AGUDIZADA: EPIDEMIOLOGIA, EVOLUÇÃO E PREVENÇÃO

Sandra Maria Rodrigues Laranja  
Carla Vilela Dande



Classicamente, define-se a lesão renal aguda (LRA) como uma síndrome caracterizada pela rápida deterioração da função renal de maneira súbita em pacientes com função renal previamente normal e, apesar de potencialmente grave, é em princípio totalmente reversível, complicando em média 5% das admissões hospitalares e 30% das admissões em unidade de terapia intensiva (UTI), piora o prognóstico e aumenta o risco de mortalidade em todos os cenários onde se desenvolve, tem uma mortalidade média de 50%, chegando a 80% na falência de múltiplos órgãos, aumenta a morbidade, o tempo de internação e eleva os custos hospitalares<sup>1-3</sup>.

Pode apresentar-se como decorrência na evolução de diversas doenças e nos últimos 20 anos apresentou uma mudança no espectro de gravidade, deixando de ser entendida como falência de um único órgão para integrar uma síndrome multissistêmica com efeitos em órgãos distantes<sup>2-4</sup>.

Mudanças importantes em vários conceitos em lesão renal aguda vêm evoluindo e devem acontecer nos próximos anos.

Um dos conceitos importantemente modificado nos últimos 12 anos é o de que na LRA, tão importante quanto as alterações hemodinâmica, são as lesões pelas vias inflamatórias, sendo assim uma síndrome hemodinâmica e inflamatória<sup>5</sup>. Também a própria definição de insuficiência renal aguda é atualmente mais apropriadamente denominada como lesão renal aguda (LRA), sendo a denominação de insuficiência reservado para as fases de falência renal, fase dialítica, a partir da definição mais precisa e uniformizada proposta pelos critérios de RIFLE e posteriormente AKIN pelo ADQI (*Acute Dialy-*

*sis Quality Initiative*)<sup>6,7</sup>. Até então, a literatura apresentava mais de 30 definições de LRA, o que tornava bastante complicado o conhecimento da epidemiologia, evolução e tratamento da LRA de uma síndrome por si de grande complexidade. Embora ainda tenhamos muito que evoluir, hoje uma elevação mantida de 0,3mg/dL em 48 horas em pacientes já adequadamente hidratados (AKIN) e os estágios de risco, lesão e falência do RIFLE, associados ao volume urinário (mL/kg/h) possibilitaram a realização de um diagnóstico mais precoce, bem como estabelecer a gravidade da disfunção renal, ainda que baseados na creatinina plasmática, e no volume urinário, parâmetro às vezes difícil de se conseguir fora das UTIs ou unidades semi-intensivas, em parte dos hospitais.

A doença renal crônica tem sido considerada uma epidemia, possivelmente como um efeito da maior longevidade da população mundial, bem como da prevalência de doenças como *diabetes mellitus*, insuficiência cardíaca, hipertensão, entre outras, que podem também contribuir para a perda de função renal<sup>8-11</sup>.

Outro aspecto importante é que nem todos os pacientes que apresentam lesão renal aguda apresentam função previamente normal e nem todo episódio de lesão renal aguda é totalmente reversível<sup>16,9-13</sup>.

A incidência do diagnóstico de LRA tem sido crescente em nossa prática clínica e o perfil desses pacientes também muda com o decorrer dos anos.

Em trabalho realizado pelo grupo de LRA do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (GIRAHSP) em dois períodos observamos, retrospectivamente, que, pelos critérios de AKIN para LRA e considerando-se como doença renal crônica, pacientes

com creatina plasmática  $\geq 1,6\text{mg/dL}$  e que evoluíam com elevação de pelo menos  $0,3\text{mg/dL}$  (LRA/DRC) (Tabelas 54.1 e 54.2).

De janeiro de 2000 a dezembro de 2001 foram avaliados 560 pacientes, sendo 372 com diagnóstico de lesão renal aguda (LRA) e 188 com diagnóstico de insuficiência renal crônica agudizada (LRA/DRC). Já no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2004 foram avaliados 981 pacientes, sendo 477 com LRA e 504 com LRA/DRC.

Tabela 54.1 – Nosso estudo: LRA/DRC.

2000/2001	LRA	DRC agudizada
Nº de pacientes	372	176
Idade média (anos)	67 (18-98)	70,1 (40-91)
Sexo M	222 (40%)	107 (61%)
F	149 (60%)	69 (39%)
Enfermarias de origem		
Cirúrgicas	87 (23%)	29 (16%)
Médicas	154 (41,5%)	85 (48%)
UTI/PS	131 (35,5%)	58 (33%)
Classificação: Pré	220 (59%)	113 (64%)
Pós	46 (12%)	23 (13%)
NTA	139 (37%)	73 (41%)
Etiologia: Isquemia	115 (31%)	59 (33%)
Nefrotoxicidade	59 (16%)	24 (14%)
Sepse	22 (6%)	16 (9%)
Nefrotoxicidade + sepsse	36 (10%)	7 (4%)
Drogas vasoativas	n = 82 (22%)	n = 29 (16%)
Dopa	5 (6%)	0 (0%)
Dobuta	15 (18%)	5 (17%)
Noradrenalina	20 (24%)	9 (31%)
Associação	42 (52%)	15 (52%)
Tipo de diálise	n = 71 (19%)	n = 42 (24%)
DP	14 (19,5%)	9 (21,5%)
HD	137 (52%)	25 (59,5%)
CVVHD	17 (23,5%)	4 (9,5%)
UF	4 (5,5%)	0
+ de um método	7 (9,5%)	4 (9,5%)
Recuperação: sim	265 (70%)	90 (52%)
não	103 (30%)	86 (48%)
Acompanhamento (dias)	11,6 (1 a 197)	11,1 (2 a 70)
Mortalidade	79 (21,3%)	49 (28%)
Condições associadas		
Infeção	92 (25%)	90 (51%)

Um crescente número de pacientes com LRA, bem com parte desses pacientes apresentaram agudização de doença renal previamente existente e nem sempre conhecida por esses pacientes.

A idade avançada desses pacientes denota propensão à disfunção renal crônica, assim maior atenção a sua função renal dos pacientes deve ser dispensada.

A agudização de disfunção renal já crônica causou 32 e 50% das LRA em nossa instituição em dois períodos analisados (Tabelas 54.1 e 54.2) e este panorama tem sido visto com frequência na prática clínica, visto que cada vez mais temos pacientes com idade mais avançada e comorbidades associadas, como *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, miocardiopatia com baixo débito, que podem determinar disfunção renal crônica de graus variados<sup>8,9</sup>. No *Best Kidney*<sup>12</sup>, trabalho multicêntrico realizado em 54 unidades de terapia intensiva (UTI) de todos os continentes, com 1.238 pacientes, a idade média dos pacientes com LRA foi de 67 anos e 30% já apresentavam um grau de disfunção renal, incluindo cinco unidades do Brasil, no qual também participam nossos dados de um período posterior a esses dois levantamentos anteriores, mas mantendo o mesmo perfil evolutivo.

Em nossa casuística do período anterior (Tabelas 54.1 e 54.2), a idade média dos pacientes foi de 68,5 anos para LRA e 72 anos para LRA/IRC, sendo que 50% dos pacientes eram LRA/DRC, no período 2003-2004 *versus* 32% no período 2000-2001.

No período de 2000 a 2001, a idade para a LRA foi também significativamente inferior para LRA/IRC (67 *versus* 70,1 anos) e a recuperação de função renal foi significativamente maior no grupo LRA, comparado ao LRA/DRC em ambos os períodos, porém a mortalidade foi igual para os dois grupos.

Já no período 2003-2004, a recuperação de função renal foi a mesma, porém com mortalidade significativamente maior para o grupo LRA, denotando um perfil maior para pacientes com LRA com o decorrer do tempo.

A creatinina, ainda que o exame mais utilizado, apresenta limitações importantes, porque é dependente da massa muscular dos pacientes, o que prejudica sua avaliação, podendo superestimar a função renal em pacientes desnutridos, caso de muitos pacientes críticos, portadores de doenças consumptivas, idosos, bem como em pacientes super-hidratados, hipervolêmicos e/ou anasarcados e assim hemodiluídos. Nas fases iniciais da LRA, com a queda da filtração glomerular existe aumento de secreção tubular da creatinina que pode levar a uma superestimava da função renal, retardando o diagnóstico de LRA em evolução, já que quando ela se mostra alterada os mecanismos moleculares e celulares de lesão das diferentes células renais já foram desencadeados e assim sempre realizamos diagnósticos tardios.

Este fato é importante porque toda vez que avaliamos um paciente jamais devemos avaliar a creatinina sérica isoladamente como marcador da função renal. Devemos no mínimo estimar a filtração glomerular pela fórmula simples de Cockcroft-Gault =  $(140 - \text{idade}) \times \text{peso} / 72$



Tabela 54.2 – Dados epidemiológicos comparando LRA e LRA/DRC (2003-2004).

		LRA	LRA/DRC	
		n = 477 (%)	n = 504 (%)	
Sexo	Sexo	286 (59,9%)	263 (52%)	
Idade	Idade	68,5 (12-93)	72 (20-100)	p = 0,01
Clínica origem	Clínicas médicas	143 (30%)	183 (36,5%)	
	Cirúrgicas	105 (22%)	101 (19,8%)	
	UTI	225 (48%)	224 (43,7%)	
	Obstétrica	3 (1%)	2 (0,75%)	
Classificação	Pré-renal	253 (53%)	302 (59,2%)	p < 0,05
	NTA	203 (42,5%)	168 (33,6%)	
	Pós-renal	48 (10%)	32 (6,5%)	
	Outras	5,7% > 1 class	2 (0,7%)	
Etiologia	Isquêmica	169 (36%)	250 (49,6%)	p < 0,05
	Multifatorial	155 (32%)	117 (24%)	
	Sepse	89 (18%)	87 (17,3%)	
	Neprotóxicas	37 (7,7%)	32 (3,3%)	
	Indeterminada	9 (3,9%)	9 (1,5%)	
Drogas vasoativas		196 (41%)	97 (19,2%)	p < 0,01
Diálise		121 (25,4%)	122 (24,2%)	
Recuperação		207 (43,3%)	234 (46%)	
Tempo de acompanhamento		9,6 (1-85)	11,9 (1-100)	p < 0,05
Óbitos		106 (50,7%)	168 (33%)	p < 0,05
Creatinina recuperada		1,6	2,0	

× creatinina sérica (× 0,85 para mulheres), podendo ser realizada a beira do leito, visto que nenhuma fórmula seja uma medida precisa e nem ideal, mas pode nos dar rapidamente uma ideia do nível de filtração glomerular do paciente, para que possamos realizar, por exemplo, o ajuste ou suspensão de drogas potencialmente nefrotóxicas como os anti-inflamatórios, evitarmos hidratação ou expansão com amidos modificados (*starchs*), que, embora com trabalhos de resultados conflitantes, pode aumentar o risco de LRA principalmente em pacientes sépticos<sup>15-17</sup>.

Podemos também avaliar o risco de LRA ou agudização de disfunção crônica com o uso de contrastes iodados e realizarmos medidas de nefroproteção, como hidratação com solução salina, ou utilizarmos bicarbonato e discutirmos os riscos e o custo *versus* benefício do uso de gadolínio, para a realização de ressonância magnética em pacientes com filtração glomerular < 30mL/min etc.<sup>18-26</sup>.

Possivelmente nos próximos anos teremos disponível comercialmente marcadores mais precoces de LRA como o N-GAL (neutrófilo gelatinase associada a lipocaina), já disponível, que pode diagnosticar lesão renal em 6 horas, bem como a KIM-1 (molécula 1 de injúria renal

“*kidney injury molecular*”), a interleucina-18, a proteína ligadora de ácidos graxos tipo L (L-FABP) e a cistatina C (já disponível porém não tão precoce), entre outros. Assim podemos contar com um painel de marcadores de lesão renal que, inclusive, poderá indicar a etiologia da lesão, se isquêmica, inflamatória ou nefrotóxica etc., ou a associação das lesões isquêmicas e nefrotóxicas, visto que nos humanos a lesão renal costuma ser multifatorial, como podemos constatar nas Tabelas 54.1 e 54.2<sup>27-30</sup>.

Com base na creatinina e sua evolução, podemos suspender o uso de bloqueadores de enzima de conversão ou bloqueadores de receptores de angiotensina II (AII), durante a LRA, já que não temos meios adequados para avaliação da hemodinâmica glomerular dos pacientes, sendo que muitas vezes a filtração glomerular se mantém à custa da vasoconstrição da arteríola eferente, como ocorre em pacientes desidratados, hipovolêmicos e nos miocardiopatas com baixa fração de ejeção ventricular, já que alguns pacientes com insuficiência cardíaca são altamente dependentes da AII para a manutenção da filtração glomerular.

Outra medida importante é avaliarmos a utilização adequada de diuréticos, pois pacientes não adequadamente hidratados, ou com má distribuição volêmica e depleção

intravascular, além de não se beneficiarem do seu uso, podem ter agravado a lesão renal. O diurético não deve ser usado na tentativa de reversão de disfunção renal grave, nem retardar o início do procedimento dialítico, mas pacientes hipervolêmicos com congestão pulmonar, por exemplo, podem beneficiar-se de uma utilização parcimoniosa. Esse é um assunto bastante controverso e atualmente sem definição em relação a doses e tempo de utilização, mas sugerimos que, desde que o paciente se encontre adequadamente hidratado, o diurético pode ser titulado de forma individualizada para cada paciente na tentativa de se manter um débito urinário sem aumento de escórias como ureia ou aparecimento de hipernatremia<sup>31</sup>.

Além disso, o momento, o volume de hidratação, bem com o tipo de solução que utilizamos também têm evoluído com mudanças de conceitos. Após o protocolo de Rivers (*early goal-directed therapy*), no qual realizamos uma expansão intravascular vigorosa nas primeiras 6 horas da sepse, em muitos casos essa hidratação se prolonga além do preconizado pelo protocolo, levando a quadros de hipervolemia em momentos mais tardios. Atualmente, começam a ser demonstrados os efeitos deletérios da hipervolemia em pacientes críticos, não somente os sépticos, com as repercussões sistêmicas, alterações vasculares, extravasamento capilar, edema intersticial, pulmonar, congestão, agravamento de quadros respiratórios, prolongamento de ventilação mecânica, como também o aumento de mortalidade, embora ainda não esteja claro se a hipervolemia por si é causa de mortalidade ou um marcador de doentes mais graves<sup>32-40</sup>.

A ventilação mecânica também se correlaciona com a LRA. Pacientes no ventilador podem, potencialmente, evoluir com LRA, não somente por fatores hemodinâmicos, mas também pela expressão das vias inflamatórias e apoptóticas. O pulmão e o rim compartilham similaridades na composição da membrana glomerular e alveolar, sendo que a ventilação mecânica pode desencadear, entre outros fatores, a liberação de Fas-ligante, um mediador de lesão por apoptose nas células renais<sup>41,42</sup>.

A sepse, bem como as grandes cirurgias e a descompensação de insuficiência cardíaca encontram-se como as três primeiras causas de LRA em unidades de terapia intensiva<sup>12</sup>.

O desafio no tratamento da LRA e da agudização de doença renal crônica, ainda pouquíssima estudada<sup>9</sup>, baseia-se no fato de que, embora ainda tenhamos que estabelecer diretrizes uniformes e seguras para a evolução e tratamento da LRA, ela certamente continuará a ser individualizada mesmo com essas diretrizes, pois cada paciente pode apresentar necessidades bastante particularizadas devido aos diversos eventos clínicos onde elas se desenvolvem.

Nos humanos, diferentemente do que acontece nos modelos experimentais, a LRA costuma ser multifatorial, em nossa casuística pelo menos 30%. Assim, pacientes com infecções, sepse, cirurgias de grande porte, baixo débito cardíaco necessitam de medicações que podem desencadear nefrotoxicidade no decorrer do tratamento.

Como exemplos frequentes encontramos os anti-inflamatórios, os aminoglicosídeos, a anfotericina, a vancomicina, entre outros. Muitos pacientes também necessitam realizar exames diagnósticos ou procedimentos terapêuticos com o uso de contraste iodado. É comum a utilização por estes pacientes de medicações como inibidores de enzima de conversão (IECA) ou bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) para o tratamento de insuficiência cardíaca, anti-inflamatórios para dor, que podem desencadear LRA em períodos de agudização da disfunção cardíaca ou nos episódios de infecção, hipovolemia, sepse ou todos esses eventos juntos.

Em uma subanálise de nossa casuística, não demonstrada nessas tabelas, o uso de IECA foi a primeira causa de nefrotoxicidade no grupo LRA/DRC, não somente em termos de utilização nos episódios de LRA e LRA/DRC como demonstrado na Tabela 54.3, mas também como etiologia associada ou única (LRA/DRC), fator relacionado às comorbidades desses pacientes, com a utilização frequente dessas medicações em seus tratamentos, bem como a incidência de causas pré-renais associadas, desencadeando LRA e LRA/DRC e, portanto, alterando a hemodinâmica glomerular e predispondo a essa nefrotoxicidade.

Outro conceito em mudança é que nem sempre a LRA é reversível, já que parte dos pacientes permanece com algum grau de disfunção renal, como perda de capacidade da concentração urinária, proteinúrias tubula-

Tabela 54.3 – Uso de drogas nefrotóxicas em pacientes com LRA + LRA/DRC, 2000-2001 e 2003-2004.

Drogas	2000/2001	2003/2004	
	n = 560 (%)	n = 981 (%)	
Total	241 (43%)	305 (31,1%)	
IECA ou BRA	52 (9,3%)	92 (30,2%)	p < 0,01
Aminoglicosídeos	45 (8,0%)	22 (7,2%)	
Vancomicina	36 (6,4%)	138 (45,2%)	p < 0,001
Anti-inflamatória	18 (3,2%)	28 (9,2%)	
Meio de contraste	17 (3,0%)	26 (8,5%)	
Outras	11 (2,0%)	11 (3,6%)	

res ou glomerulares, possivelmente por fibrose renal determinada por fatores de crescimento como TNF- $\alpha$ . Assim, parte dos pacientes que necessitam de diálise pode não conseguir o retorno de função, tornando-se cronicamente dialíticos<sup>6,44-47</sup>.

Alguns trabalhos têm demonstrado que pacientes que foram submetidos a procedimentos contínuos têm menor grau de dependência de diálise, mas esse também é um tema que necessita de mais estudos e de melhor qualidade para que possamos chegar a conclusões definitivas<sup>44-47</sup>.

Em nossa opinião, o importante é que se tenha experiência com o método dialítico indicado, recursos técnicos e humanos disponíveis para a realização segura do procedimento e que se contemplem as necessidades de controle volêmico, catabólico, acidobásico e hidreletrolítico adequados e o mais próximo possível do fisiológico, para o suporte desses pacientes.

Existe um crescente reconhecimento de LRA ou de agudização de disfunção renal por insuficiência cardíaca, com mecanismos hemodinâmicos e neuro-humorais bastante complexos, atualmente denominada de síndrome cardiorrenal. O tratamento desta síndrome ainda permanece bastante empírico, e entre as várias dificuldades que apresenta nos confrontos com o dilema da necessidade de restrição de volume ou sua depleção através de diuréticos ou ultrafiltração, determinando, muitas vezes, a piora da função renal<sup>11,48,49</sup>.

Nos últimos quatro anos, a síndrome foi sistematizada em uma apresentação em cinco subtipos e sua natureza bidirecional, demonstrando as inter-relações rim e coração, com proposição de diretrizes de tratamento dessas diferentes inter-relações. Mas o tratamento da síndrome cardiorrenal aguda ou crônica permanece um desafio apesar de muitos avanços<sup>11,48</sup>.

Finalizando, lembramos que não existe tratamento específico para a LRA ou LRA/DRC e que nosso principal objetivo é prevenir seu desenvolvimento conforme já descrito acima, pois o tratamento que realizamos é o de suporte a esses pacientes. Em nossa casuística, bem como em outras<sup>9,10</sup>, a recuperação de função renal é mais expressiva no grupo LRA do que no grupo DRC, contribuindo, dessa forma, para a piora da função renal em pacientes com IRC e o aumento de pacientes em fase dialítica<sup>9,10</sup>.

Embora várias drogas sejam fisiopatologicamente promissoras em modelos experimentais, até hoje nenhuma delas consegue a reversão da LRA ou impede seu desenvolvimento.

## SUGESTÕES PARA AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM LRA E LRA/DRC

1. Avaliar o nível de função renal do paciente não só pela creatina plasmática, mas também pela filtração glomerular, seja ela medida ou estimada.
2. Manutenção do estado de hidratação adequado dos pacientes com soluções salinas e, se necessário, coloide, albumina para os pacientes de risco para LRA, principalmente os sépticos.

3. Não permitir super-hidratação e hipervolemia.
4. Uso de droga vasoativa quando necessário para a manutenção de pressão arterial e perfusão renal adequada.
5. Uso de diuréticos de forma parcimoniosa e individualizada somente em pacientes adequadamente hidratados, hipervolêmicos, congestos ou com insuficiência cardíaca e hipervolemia.
6. Evitar o uso de drogas nefrotóxicas e sempre ajustá-las para a função renal.
7. Não retardar o início de diálise em pacientes que não responderam às doses tituladas de diuréticos em 4 a 6 horas.

## Agradecimentos

A todos os médicos do GIRAHSP: Drs. Benedito Pereira, Myrian Thomas, Mary Estevez, Graziella Leme, Luciana Silva e Cássio Rodrigues. A todos os residentes de Nefrologia do HSPE de 1998 a 2011, aos nossos técnicos e enfermeiros e ao Sr. Emílio Vitor Marques nosso secretário, que possibilitaram a realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Young K, Dogra G, Boudville N. Acute kidney injury controversies revisited. *Int J Nephrol*; 2011 (*in press*).
3. Schor N. Acute renal failure and the sepsis syndrome. *Kidney Int* 2002; 61: 764-776.
4. Liano F, Felipe C, Tenório MT. Long term outcome of acute tubular necrosis. A contribution to its natural history. *Kidney Int* 2007; 71: 679-686.
5. Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 2199-2210.
6. Ronco C. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI): the PASSPORT project. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 438-444.
7. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV *et al*. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Acute Kidney Injury Network (abstract). *Crit Care* 2007; 11: R31.
8. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS. 2010 report of the Brazilian dialysis census. *J Bras Nefrol* 2011; 33: 442-447.
9. Hsu CY, Chertow GM, McCullough CE. Non recovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 891-898.
10. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 101-107.
11. McCullough PA. Cardiorrenal Syndromes: Pathophysiology to prevention. *Int J Nephrol* 2011; ID762590.
12. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R *et al* for the Best Kidney investigators: acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
13. Joannidis M, Druml W, Forni LG *et al*. Critical Care Nephrology Working Group of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2010; 36: 379-380.
14. Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D *et al*. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 24: 2739-2744.



15. Noyez L, Plesiewicz I, Verheugt FW. Estimated creatinine clearance instead of plasma creatinine level as prognostic test for postoperative renal function in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 461-465.
16. Brunkhost FM, Engel C, Bloos F *et al*. German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-139.
17. Schabinski F, Oishi J, Tuche F *et al*. Effects of a predominantly hydroxyethyl starch (HES) based and a predominantly non HES-based fluid therapy on renal function in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1539-1547.
18. Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 20: CD007594.
19. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C *et al*. Prevention of radiographic contrast agent induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-184.
20. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006; 295: 2765-2779.
21. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P *et al*. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 284-294.
22. Berwanger O, Cavalcanti AB, Souza GMRA *et al* for ACT investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography. *Circulation* 2011; 124: 1250-1259.
23. Briguori C, Visconti G, Focaccio A *et al* for the REMEDIAL II investigators: Renal insufficiency after contrast media administration trial II RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2011; 124: 1260-1269.
24. Ergün I, Keven K, Uruç I *et al*. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 of renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 697-700.
25. Knopp EA, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: early recognition and treatment. *Semin Dial* 2008; 21: 123-128.
26. Abu-Alfa AK. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast agents. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011; 18: 188-198.
27. Han WK, Bonventre JV. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 476-482.
28. Mishra J, Dent C, Tabishi R *et al*. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-1238.
29. Doi K, Noiri E, Sugaya T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Curr Opin Crit Care* 2010.
30. Derive M, Gibot S. Urine sTREM-1 assessment in diagnosing sepsis and sepsis related acute kidney injury. *Crit Care* 2011; 15: 1013.
31. Karajala V, Mansour W, Kellum JA. Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anestesiol* 2009; 75: 251-257.
32. 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.
33. Di Somma S, Gori CS, Grandi T, Risicato MG, Salvatori E. Fluid assessment and management in the emergency department. *Contrib Nephrol* 2010; 164: 227-236.
34. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM *et al*. Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group: Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009; 76: 422-427.
35. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH *et al*. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010; 14: R82.
36. Cerda J, Sheinfeld G, Ronco C. Fluid overload in critically ill patients with acute kidney injury. *Blood Purif* 2010; 29: 331-338.
37. Prowle JR, Bellomo R. Fluid administration and the kidney. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 332-336.
38. Fülöp T, Pathak MB, Schmidt DW *et al*. Volume-related weight gain and subsequent mortality in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapy. *Assai J* 2010; 56: 333-337.
39. Elapavaluru S, Kellum JA. Why do patients die of acute kidney injury? *Acta Clin Belg Suppl* 2007; 2: 226-231.
40. Rimmelé T, Kellum JA. Oliguria and fluid overload. *Contrib Nephrol* 2010; 164: 39-45.
41. Faubel S. Pulmonary complications after acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 284-296.
42. Ko GJ, Rabb H, Hassoun HT. Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient. *Blood Purif* 2009; 28: 75-83.
43. 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.
44. Cruz D, Bellomo R, Kellum JA *et al*. The future of extracorporeal support. *Crit Care Med* 2008; 36 (4 Suppl): S243-S252.
45. The Renal Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 1627-1638.
46. Zhongheng Z, Xiao X, Hongyang Z. Intensive- vs less-intensive-dose continuous renal replacement therapy for the intensive care unit-related acute kidney injury: a meta-analysis and systematic review. *J Crit Care* 2010; 25: 595-600.
47. Bagshaw SM, Bellomo R, Devarajan P *et al*. Review article: Renal support in critical illness. *Can J Anaesth* 2010; 57: 999-1013.
48. Shrestha K, Tang WH. Cardiorenal syndrome: diagnosis, treatment, and clinical outcomes. *Curr Heart Fail Rep* 2010; 7:167-74.
49. Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR, Hix JK. Atrial natriuretic peptide for management of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 261-272.

## ESTUDO DA FIBROSE RETROPERITONEAL COM LESÃO RENAL AGUDA (LRA)

Omar da Rosa Santos  
Mario Meyer Rodrigues Fernandes  
André Gouvêa



### INTRODUÇÃO

O longo caminho da Evolução preferiu depositar os rins humanos no estojo retroperitoneal. Parece que esqueceram os diacevas de Asclépio, de considerar a caixa-invólucro nos catalectos. A consulta ao rol remissivo dos clássicos tratados de Medicina Interna, e também de Nefrologia, mostra-se jejuna na doença do espaço retroperitoneal. Mesmo o clássico Robins-Cotran dedica apenas 2/1324 páginas ao peritônio e tão só 10 linhas à retroperitonite esclerosante<sup>1</sup>. A edição espanhola de 1963 não mencionava a FRP<sup>2</sup>. Até o tratado de anatomia humana de Testut e Latarjet praticamente ignora a atmosfera da bainha retroperitoneal. Sampaio<sup>3</sup> descreve melhor a anatomia renal no retroperitônio (RP). O peritônio, na inserção no mesentério dorsal, consta de dois folhetos que aderem, envolvendo pela fusão dos folhetos visceral e parietal, deixando o espaço RP, em parte, recoberto pelo mesentério; aí jaz o magma mesenquimal composto de tecido conjuntivo com fibroblastos, gordura etc., polia vadeada pelos órgãos que transitam pela caixa RP: vasos linfáticos, nervos, ureteres etc.

### ENXERTOS DA REGULAÇÃO DA PROLIFERAÇÃO CELULAR NO RETROPERITÔNIO

Williams<sup>4</sup> em breve texto, que examina os fatores de crescimento (FC) no tangente à regulação do crescimento celular, inclui a fibrose retroperitoneal idiopática (FRPi), a última entre 21 enfermidades, não neoplásica, que envolve proliferação celular anormal, em que o tecido normal é substituído por fibroblastos (FB) e seus produtos extracelulares, atendendo a mensagens de fatores proteicos proliferativos no meio intracelular, os FC,

que atuam na modalidade endócrina eritropoietina (EPO), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), ou parácrina, a mais comum, ou autócrina. A listagem dos FC reconhece uma vintena deles, atuando em células neurais, mesenquimais, epiteliais, endoteliais, a ponto de não nos atrevermos a enumerá-los; por exemplo, além da sobeja família do fator de crescimento transformador (TGF), inúmeros mais vêm tendo suas identidades e funções divulgadas. Muitos efeitos nos FB são atribuídos a peptídeos originados nas plaquetas ativadas fator de crescimento derivado da plaquetas (PDGF), que também estimulam a proliferação de músculo liso nas placas ateroscleróticas e no endotélio vascular; também de macrófagos (MØ) ativados; do mesângio; do músculo liso vascular; de células embrionárias e tumorais, capazes de provocar resposta de músculo liso, glia e FB e induzir produção de proteínas da matriz extracelular. A fibroproliferação na fibrose pulmonar, na mielofibrose, na doença reumatoide, nas glomerulonefrites e na formação dos queloides atende aos PDGF; também no fibrossarcoma e em outras neoplasias; as linhagens celulares expressam PDGF.

O fator de crescimento epidérmico (EGF) estimula a proliferação de epitélio e FB, via receptores de membrana, que também respondem ao TGF- $\alpha$  e ao vaccínia-vírus-GF (vvGF), que guardam certa identidade polipeptídica. Trata-se de mitógenos que comungam homologia com um proto-oncogene codificado no cromossomo 17, fato que vincula a carcinogênese humana com mutações em FC normais. Tivemos ocasião de relatar<sup>5</sup> a proliferação epitelial vinculada ao EGF e seu receptor, em um caso peculiar de lesão renal aguda (LRA) com hipopotassemia extrema na aids que cursou com exuberante hiperplasia do epitélio parietal da cápsula do Bowman (Figura 55.2A).

Os TGF preponderam no reparo tecidual, bem como no desenvolvimento do embrião. O TGF- $\alpha$ , como o EGF, é mitogênico para o epitélio. O TGF- $\beta$ , hoje multiplicado em pelo menos cinco subtipos, tem atuação ampla: participando da proliferação celular no tecido conjuntivo ou a inibindo; produzindo a síntese de matriz extracelular; a expressão de moléculas de aderência; estando envolvido na formação do calo ósseo; na modelação cardíaca reparadora da lesão isquêmica miocárdica; na formação de quelóides; em doenças como a artrite reumatoide, a esclerose sistêmica, a fibrose pulmonar, a cirrose hepática, as retinopatias proliferativas e a maioria das glomerulonefrites, bem como na perda do controle negativo da proliferação celular que enseja a gênese tumoral.

Os FBGF são um grupo de polipeptídeos homólogos, estimuladores da proliferação endotelial, fibroblástica, de células musculares lisas vasculares, de mioblastos esqueléticos e de células epiteliais. São tróficos para a memória e o estímulo da angiogênese, produzindo brotos capilares (o que pode ser benéfico, *u.g.* no infarto miocárdico, ou maléfico, *u.g.* na retinopatia diabética e na angiogênese tumoral). Os FBGF ácido e básico, o do sarcoma de Kaposi, o FGF5 e outros participam na regeneração nervosa, beneficiando, e nos tumores, negativamente.

O *like* GF-I, o fator de crescimento do hepatócito (HGF) e outros atuam em doenças hipotalâmicas, da hipófise anterior e em alterações do crescimento, com funções regulatórias, *u.g.* na baixa estatura. O fator de crescimento de nervos (NGF) e os GF para células sanguíneas guardam funções na sobrevivência neuronal e agem em células mioepiteliais, endoteliais, perivasculares, mastócitos, nos linfócitos granulares (regulando citocinas), nos sistemas imune e hematopoiético (*u.g.* fator estimulante de colônias (CSF) (MØ); G-CSF (granulócitos); GM-CSF (MØ, granulócitos); IL-3; EPO; TP (plaquetas). Constituem complexa rede interativa reguladora da diferenciação celular. A EPO, atua nos rins, no fígado, nos MØ, como hormônio e com ação parácrina.

Recentemente<sup>6</sup>, reconhece-se o efeito dos linfócitos T (LyT) nos FB, provocativo de fibrose com a participação de citocinas de superfície, Fas-Fas L, CD10/CD10L, antagonizáveis pelos TNF- $\alpha$  e  $\gamma$ . Os linfócitos B expressam CD19 ao produzirem miríades de autoanticorpos. Também, monócitos (Mo) ativados, produtores de TGF- $\beta$ , PDGF e espécies reativas de oxigênio (ROS), além dos mastócitos, produtores de TGF- $\beta$ , IL-4 e MCP-1, e queratinócitos c, reguladores dos mFB, via fator de crescimento do tecido conectivo (CTGF) e da produção de matriz extracelular.

Quanto às citocinas (CK), anti e pró-fibróticas, convém referir os TGF- $\beta$ 1-5, com ação anti-inflamatória, imunorregulatória e pró-fibrótica, produzidos por muitas células; o conjunto IL-4-IL-13, que identifica o perfil Th2, igualmente pró-fibrótico; as citocinas quimioatrativas CCL2-CCL18, que invocam a MCP, atratora de monócitos, também indutoras de síntese de colágeno,

reforçando o padrão Th2; o TNF- $\alpha$ , pró-inflamatório, antagonista do TGF- $\beta$  e do CTGF, influi na proliferação dos FB; enfim, o TNF- $\gamma$ , pró-inflamatório e promotor de quiescência dos FB. As células T auxiliares (Th) (CD3+ CD4+ classificam os perfis Th1 (dirigido pela dupla: interferon- $\gamma$ , IL-12; antifibrótica) e Th2 (dirigido pela dupla IL-4, IL-13; pró-fibrótica), enquanto as T citotóxicas, separadas em Tc1 e Tc2, tendem aos efeitos antifibrótico (Tc1) e pró-fibrótico (Tc2). No torvelinho da doença humana observa-se que a expressão prolongada do perfil Th1 (antifibrótico) acaba por facilitar o perfil Th2 da produção de CKs, o que facilita a fibrose.

## DISTINTIVO NA FIBROSE RETROPERITONEAL

A retroperitonite fibromatosa (FRP) cresce na frequência, devido ao uso de vários medicamentos (principalmente metisergida e anti-hipertensivos) e ao aumento na sobrevivência de indivíduos com aterosclerose e aneurisma aórtico. Mal se conhece sua verdadeira frequência, que são lenta a progressão, diversa a distribuição em relação aos ureteres e ovários e esconsa a betesga RP. O RP é ocupado por tecido predominantemente conjuntivo que inclui fibroblastos, fibrócitos, gordura, vasos sanguíneos e linfáticos e nervos, que recobre a fâscia de Gerota, a aorta distal e seus ramos, os ovários e, lateralmente, as paredes ureterais<sup>1</sup>, permeado por infiltrado celular à moda dos tumores desmoides; não metastatiza nem envolve os linfonodos.

*Grosso modo*, os receptores para FCs, na via mais conhecida (tirosina cinase), ativam enzimas fosfolipase C, PIC, capazes de agir no fostatidilinositol da membrana, gerando diacilglicerol, que exalta a PKC, e fosfato de inositol; de outro lado, ativam serina/treoninas cinases e fosfatos, induzindo mudança das CK e atuando em associação com a proteína cinase C e o fosfato de inositol na transcrição de genes (*myc*, *fos*, *erg*, *actin*) para FCs. Pode dar-se autofosforilação quando os receptores dimerizam.

Mimetizar, antagonizar ou atalhar tais processos, mecanismos, ações e efeitos abre o panorama para as intervenções terapêuticas que aproveitam a dissecação molecular, sem perder de vista os ricohetes que os abalos ou o desmonte do edifício biomolecular possam acarretar.

Nas neoplasias, o fenótipo é transmissível por genes específicos<sup>7</sup>. – Vários oncogenes induzem, nas células, alterações morfológicas e clínicas semelhantes às doenças neoplásicas, ativando oncogenes que iniciam e mantêm o estágio neoplásico. Dá-se a interação retrovírus/células hospedeiras, que então replicam incorporando o fenótipo modificado. Retrovírus infectam células animais, resultando em neoplasias depois de um período de latência (*u.g.* na aids), mas há retrovírus capazes de transformações abruptas, resultando em neoplasias precoces (*u.g.* Rous sarcoma-vírus), entre elas sarcomas, leucemia e linfomas. Os oncogenes retrovirais assemelham-se genes normais, havendo razoável grau de homologia, onde a geração de neoplasias segue a infecção retroviral. Diversos oncogenes



retrovirais incorporam-se em genes-alvo (c-myc; c-myb; c-erbB), estabelecendo tumores. Oncogenes da família RAS, relativos ao FBGF, ativam oncogenes em neoplasias humanas (carcinossarcomas, carcinoma pancreático, sarcomas digestivos, leucoses, linfoma de Burkitt e outros, carcinoma de mama, gliomas, neuroblastoma, carcinoma pulmonar de pequenas células retinoblastoma etc.). Alguns FC atuam como mitógenos para FB. Também proteínas oncogênicas Ras ligam-se à trifosfato de guanosina (GTP) ou à proteína G, transmitindo sinais para o crescimento celular (myb, myc, ski, jun, esbA, fos etc.), que têm papel importante na ativação, no crescimento e na diferenciação celular tumorigênica<sup>8</sup>. Certas células, dendríticas (DC), expressam receptores (v.g. CCL5), MIP, MCPs (regulated on activation normal T-cell expressed and secreted – RANTES) que participam dos sítios inflamatórios. Dessa forma, células preneoplásicas, por diversos processos, podem evoluir em populações dominadas por elementos com características de malignidade, passíveis de se exprimirem depois de longa latência, ou de breve espaço seguinte à infecção, dependendo das características dos oncogenes e do determinismo de sua expressão.

Justifica-se esta abordagem prolegomenar na vista de arquitetura do tecido RP, palco do entrechoque de tantos consortes biopatogênicos dispostos à roda dos ureteres transeuntes. A FRP obriga o diagnóstico diferencial no qual os tumores têm assento frequente.

### CARACTERÍSTICA CLÍNICA DA FIBROSE RETROPERITONEAL (SÍNDROME DE ORMOND)

Obriga o tema a leitura da já clássica revisão de Vaglio, Salvarani e Buzio<sup>9</sup>, que identifica as modalidades idiopática e secundária a: uso de drogas, cirurgia, radioterapia, traumatismo e tumores. Ormond (1948)<sup>10</sup> apadrinhou a enfermidade primeiro descrita por Albarran<sup>11</sup> (1905). Hoje a FRP idiopática (FRPi) engloba as vertentes periaortite e perianeurisma aórtico abdominal, que cursam com inflamação periadventicial, afinamento da camada média e aterosclerose, enquanto na FRPi a aorta não necessita estar dilatada nem conglobar estruturas vizinhas como nos aneurismas inflamatórios e na periaortite. Disso resultam três tipos aparentes: 1. FRPi; 2. FRP no aneurisma aórtico inflamatório; e 3. FRP periaortite. As formas aneurismais constituem periaortite por reação a antígenos das placas ateroscleróticas de acordo com a verificação de manifestações sistêmicas de perfil autoimune<sup>12</sup>.

A patogenia da FRPi pode ser resumida em duas hipóteses: 1. aortite autoalérgica, na qual Mø de placas ateroscleróticas elaboram antígenos, como LDL e cerói-de, que, percebidos pelos linfócitos B (LyB) e linfócitos T (LyT), seriam recrutados na média e na adventícia aórtica, sotopondo-se à retroperitonite com inflamação periaórtica; 2. a periaortite iniciar-ser-ia na íntima, com envolvimento inflamatório dos *vasa vasorum* instalando a vasculite, decorrendo enfraquecimento da parede aórtica esgarçando a média e estabelecendo aterosclerose,

derramada para o RP.

Sucedem que nos casos de FRPi costumam ocorrer sintomas constitucionais, elevação dos reactantes de fase aguda, autoanticorpos e, mesmo, envolvimento de outros órgãos, o que traz à colação a patogenia multifatorial que inclui componentes: genéticos; de doença sistêmica; de doença anticorpo-genética sublinhada em cerca de 1/3 dos casos por anticorpos anti-FB, células plasmáticas com IgG4 e LyB produtores de Ig; além de componente ocupacional (como por exposição a asbestos). Na FRP secundária convém enumerar a contribuição de: 1. drogas (metisergida, derivados do ergot, analgésicos, bromocriptina, betabloqueadores, metildopa, hidralazina e alguns anticonvulsivantes); 2. tumores (câncer de cólon, próstata, mama, estômago, sarcomas, linfomas, carcinoma); 3. infecção (tuberculose, actinomicose, histoplasmo-se); 4. radioterapia; 5. cirurgias (colostomia, histerectomia, aneurismectomia aórtica, linfadenectomia etc.); 6. condições mistas: histiocitose proliferativa, cirurgia abdominal, traumatismo etc.

Resultam: elevação das concentrações da proteína C reativa (PCR) e da velocidade de hemossedimentação (VSH) em 80 a 100%, dos anticorpos antinucleares em 60%; do FR e de anticorpos contra músculo liso, DNA de dupla-hélice, ENA, ANCA, tireoglobulina, microsomal tireoidiano; por vezes hipercalcemia e marcadores neoplásicos que convivem com os selos histopatológicos no cadinho do tecido esclerótico permeado por mononucleares, inicialmente com aspecto edematoso e vascularizado, semeado por fibroblastos e fitas colágenas; depois ocupado por esclerose com calcificações esporádicas. O infiltrado inflamatório é constituído de LyB e T, Mø, células plasmáticas e eosinófilos, dispostos dispersamente e em nódulos perivascularares (Fig. 55.2H), por vezes com infiltração vascular transmural e necrose fibrinoide. Notam-se fibroblastos fusiformes, alguns com características de Mø teciduais<sup>13</sup>. Na parede aórtica, há degeneração aterosclerótica da íntima, adelgaçamento da média e inflamação adventicial difusa ou agregada em nódulos. A inflamação da parede aórtica encontrável acima, na aorta torácica, nos casos de FRP, traz a hipótese de aortite preceder a fibrose<sup>14</sup>. Nos casos de FRP secundária a tumores malignos, a fibrose é irregular e de localização atípica, com células neoplásicas interpostas no tecido fibroso, invadindo e rompendo a musculatura vizinha. A presença de granuloma sugere tuberculose como causa. Na FRP por radioterapia, predomina o tecido esclerótico.

As manifestações clínicas incluem sinais e sintomas inespecíficos (febrícula, náuseas, vômitos, perda de peso, mialgia, anorexia), sistêmicos e localizados, pelos efeitos compressivos: lombalgia surda constante, com eventuais cólicas ureterais; edema nos membros inferiores (uni/bilateral) por compressão linfática ou venosa; trombose venosa profunda por compressão/obstrução venosa; claudicação, por isquemia de membros inferiores; edema escrotal, hidrocele, varicocele; sinais urinários (hematúria, infecção urinária) e obstrução urinária produtora de

oligoanúria, por vezes intermitente, que pode provocar lesão renal aguda (LRA) ou crônica<sup>15</sup>, não raro envolvendo e destruindo o parênquima de um rim, para depois ocorrer LRA no momento da obstrução do outro (Fig. 55.1D).

Na investigação diagnóstica, merece consideração particular o uso das técnicas de imagens para o diagnóstico e o acompanhamento, especialmente nos casos de obstrução urinária. A ultrassonografia (USG) é o exame inicial, principalmente na vigência de insuficiência renal; identifica a massa fibrótica iso/hipoecoide que pode envolver ureteres, veia cava inferior etc. A urografia venosa (UV) marca a tríade diagnóstica; hidronefrose, compressão ureteral extrínseca, desvio ureteral medial, que também podem ocorrer em tumores malignos, doenças inflamatórias, linfonodomegalia etc. A tomografia computadorizada (TC) identifica placa homogênea isodensa com a musculatura circunvizinha ao nível da aorta abdominal baixa e as artérias ilíacas, podendo envolver ureteres e veia cava (Fig. 55.1B). Na FRP secundária a processos malignos a aorta costuma estar deslocada para a frente e os ureteres para os lados, diversamente na FRPi. A ressonância magnética (RM) (Fig. 55.3A) tem a vantagem de não empregar contrastes nefrotóxicos e permitir melhor definição das imagens com relação a estruturas vizinhas, principalmente quando são aproveitadas imagens com saturação da gordura; na FRPi a imagem é hipodensa em T1 e há alta nitidez em T2 de início, decaindo a veemência nos estádios avançados; os sinais heterogêneos em T2 sugerem processo maligno<sup>16,17</sup>.

A cintilografia com Ga<sup>67</sup> denota ávida captação nos estágios iniciais inflamatórios, que decai na fase fibrótica avançada<sup>17</sup>.

A tomografia por emissão de pósitrons (TEP) com fluorodesoxiglicose (FDG) (Fig. 55.3F) oferece imagem funcional proveitosa em Oncologia e em doenças inflamatórias; é baixa a especificidade, embora acesse a atividade metabólica, além de no RP, em todo o corpo. A PET promete tornar-se instrumento valioso, mais que para o diagnóstico, no *follow-up*, orientando a conduta "sob medida" na detecção da refervescência e da quiescência da atividade da doença e no planejamento de permanência ou da retirada dos *stents* ureterais<sup>18</sup>. A utilidade das técnicas com imagens está exemplificada nas figuras 55.1, 55.1I, 55.3A, de pacientes desta série.

## OBSTRUÇÃO URETERAL COMPLETA NA FRP

Pode ou não resultar lesão parenquimatosa grave; podem ou não coincidir hidronefrose e obstrução urinária. A FRP forma-se entre as causas extrínsecas de obstrução urinária e pode instalar-se uni ou bilateralmente. Neste texto, ocupamo-nos da obstrução urinária completa, bilateral ou em rim único.

A obstrução completa dá-se em geral na altura do terço médio dos ureteres. Outras condições merecem ser consideradas no diagnóstico diferencial: 1. tumores ge-

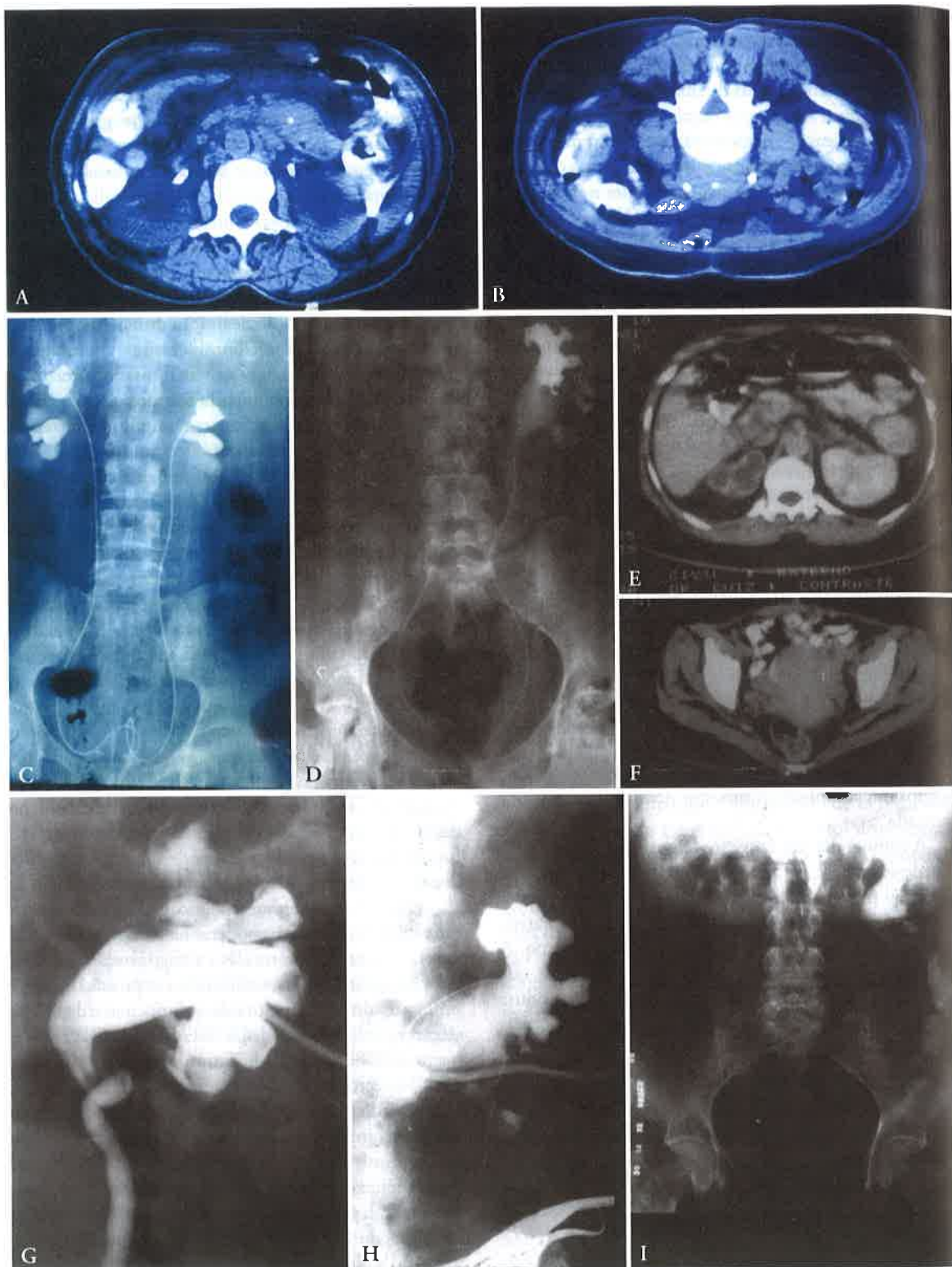
nitais e urinários (bexiga; próstata; câncer do corpo e do colo uterino; tumores de ovário; tumores do urotélio, da uretra até a pelve renal); 2. neoplasias: neurofibroma da infância; tumor de Wilms; 3. granuloma da sarcoidose; 4. depósito amiloide ureteral; 5. condições gastrintestinais (doença de Crohn; litíase de origem digestiva; apendicite; fecaloma; pancreatite); 6. anormalidades vasculares (aneurisma aórtico; aneurisma das artérias ilíacas; síndrome da veia ovariana; vasculites; lúpus eritematoso sistêmico (LES), poliarterite nodosa (PAN), granulomatose de Wegener, púrpura de Henoch-Schönlein); 7. cisto equinocócico; 8. Malacoplaquia RP; 9. doenças hematológicas com infiltração de linfonodos; nefropatia úrica, incluindo as doenças mieloproliferativas; anormalidades da coagulação com coágulos/hematomas; descolamento de papila na hemoglobinopatia S; linfonodomegalia etc.

A FRP costuma verificar-se nas quinta e sexta décadas e pode ser associada com infecção urinária crônica, tuberculose, doença biliar, infecções ascendentes dos membros inferiores, gonococcia etc.

Frequentemente, quando, se instala a insuficiência renal obstrutiva pela FRP, não se foge ao círculo patogênico das nefropatias obstrutivas, bem analisado por Frokiaer e Zeidel<sup>19</sup>. A lesão das células epiteliais decorre do aumento da pressão hidrostática ureteral, da vasoconstrição reflexa com redução do fluxo sanguíneo e do estresse oxidativo. As células epiteliais liberam angiotensina II, TGF- $\beta$ ; PAI-1, TNE, que, na presença de fatores de aderência, provocam afluxo de M $\phi$  ao interstício renal e de outras células inflamatórias, gerando CKs adicionais, apoptose do epitélio tubular, transformação FB, em mFB, desaguando na fibrose tubulointersticial. Em cães, depois de 40 dias da ligadura ureteral não mais se recupera a função renal, mas no homem pode suceder recuperação depois, até de dois meses de obstrução completa<sup>20</sup>.

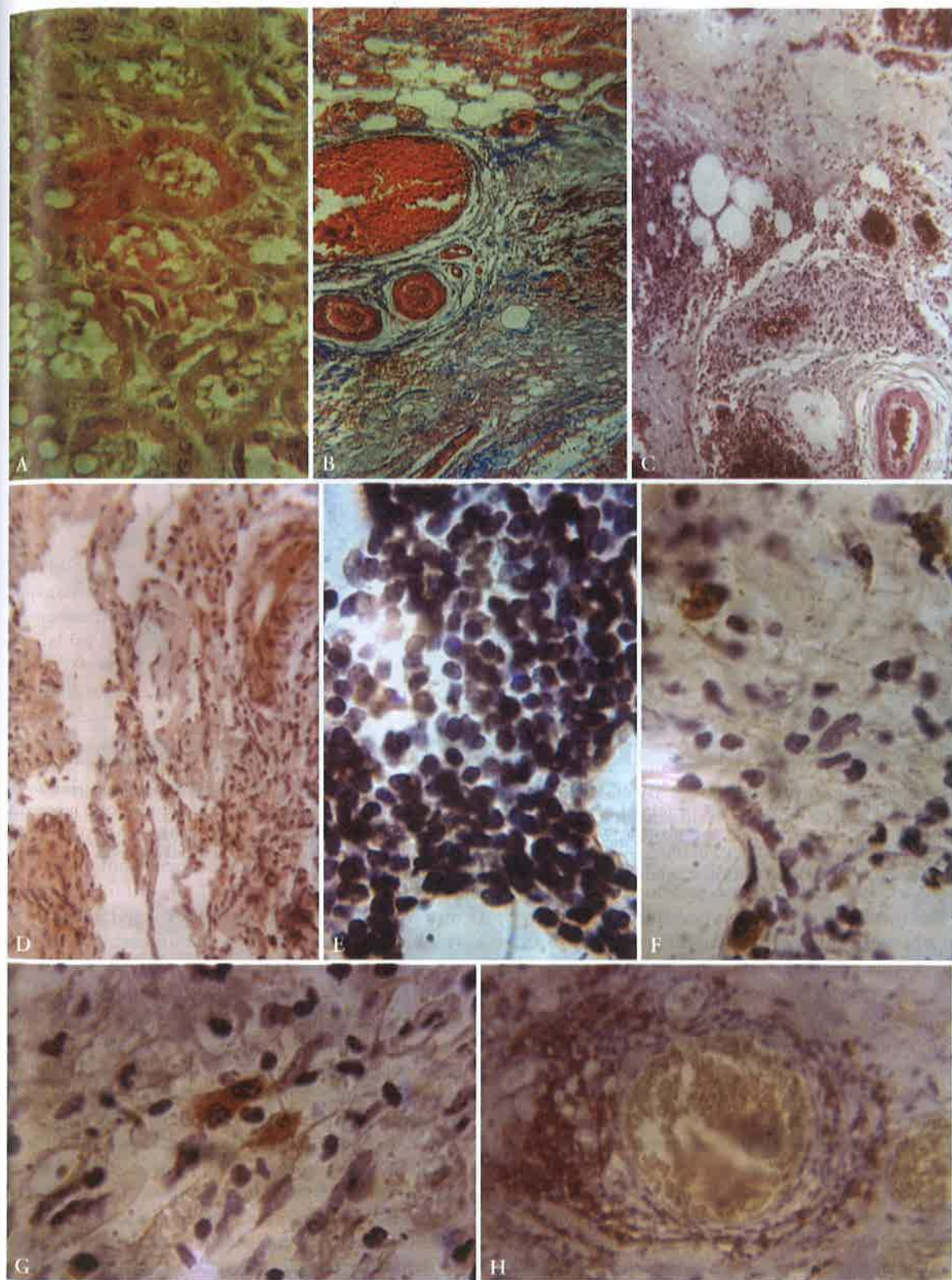
Diversas manobras terapêuticas, além da desobstrução tempestiva, podem cooperar na recuperação da lesão às células tubulares, entre elas a antagonização dos efeitos das CKs inflamatórias, o estímulo à expressão de fatores protetores do crescimento e de quimiocinas e da diferenciação epitelial (HGF, I-like GF, BMP7, CTGF/fibronectina, EGF, proteína de Tamm-Horsfall, anti-CCR1, anti-P-selectina etc.), a suplementação de NO pela minitração dietética de L-arginina, o uso de IECA, a atenuação da inflamação pelo uso de hormônio  $\alpha$ -melanócito estimulante etc. Com efeito, sabe-se que a ciranda patogênica estatuída pela lesão ao epitélio tubular pode prosperar depois da desobstrução e, neste caso, os IECA e os antagonistas dos receptores da angiotensina podem socorrer<sup>21</sup>. Não conhecemos relato de efeito protetor de colchicina na FRP, embora pudemos verificar resultado efetivo em um doente (Fig. 55.1I) que recebeu colchicina (1mg/dia) e losartana durante três anos, aproveitando a eficácia da colchicina na nefropatia úrica<sup>22,23</sup>.

A desobstrução pode seguir-se poliúria mais ou menos intensa, marcada por aumento da natriúria, devastação de K<sup>+</sup>, PO<sub>4</sub> e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e íons divalentes, determinada por dano intrínseco ao epitélio tubular, aumento do fator ou



**Figura 55.1** – RPi (caso nº 3, Tabela 55.1); observa-se (C) uronefrose bilateral após o cateterismo ureteral que mostrou os ureteres aproximados da coluna vertebral; dilatação pelvicaliciana (A) e ureteres envolvidos (B) no interior da placa fibrótica retroperitoneal. FRPi (caso #2) – CT (D) mostrando dilatação pelvicaliciana com um rim atrófico à direita e rim esquerdo impregnado pelo contraste sem excretá-lo. O cateterismo identificou a obstrução ureteral com o ureter justacoluna vertebral (E), sucedendo ruptura do bacinete, infecção grave com abscesso retroperitoneal que se expandiu à pelve (F), requerendo acesso cirúrgico e nefrostomia (G). Realizada plástica de alça de delgado (neoureter), que foi implantada. Urografia venosa quatro anos após (H) mostra a excreção do contraste no cólon. Longa evolução favorável com função renal preservada. FRP em usuário de metisergida (caso nº 4). Quatro anos antes sofrera nefrectomia direita por coraliforme. Instalada a obstrução do rim único por FRP (I) foi submetido a nefrostomia e posterior liberação ureteral deslocado para a cavidade peritoneal. Evoluiu por 4 anos sob colchicina com a função renal preservada.





**Figura 55.2** – A) Caso de LRA com hipotassemia extrema, vinculada ao HIV. Aspecto do estudo histoquímico mostrando a tubulopatia vacuolada hipocalêmica marcada por reação positiva para o EGF. B e C) FRP (caso n° 5) mostrando o aspecto típico fibrótico (tricrômico de Masson) com áreas (acima) de tecido gorduroso, envolvendo numerosos vasos congestos; permeação por infiltrado inflamatório mais bem observado em C. D) Estudo histoquímico; positividade para PDGF. E) Estudo histoquímico (maior aumento); positividade para linfócito T (LyT), difundidos pelo tecido. F) Estudo histoquímico; positividade para TGF- $\beta$ . G) Estudo histoquímico; positividade para monócitos e macrófagos. H) Estudo histoquímico; positividade para linfócito B (LyB), dispostos predominantemente ao redor dos vasos.

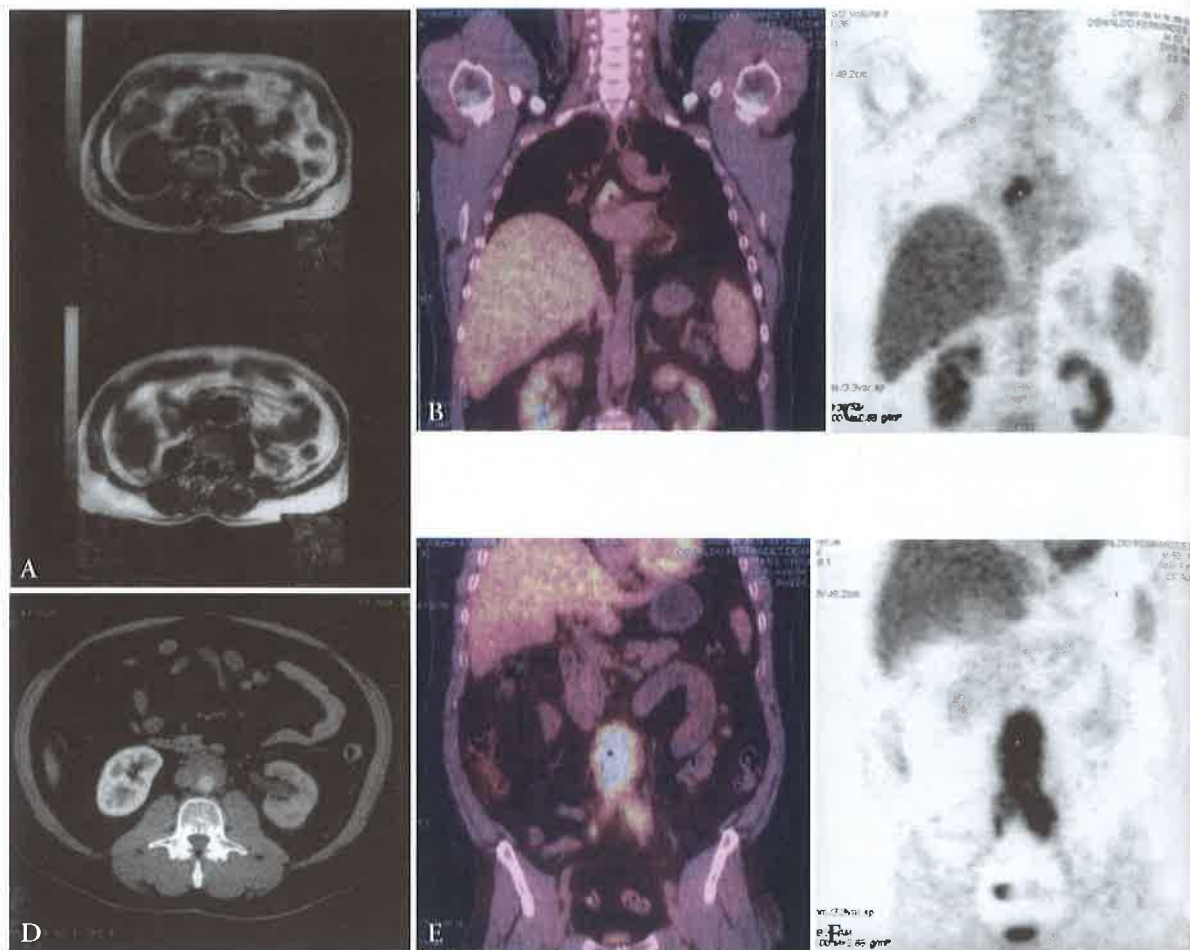


Figura 55.3 – A) Ressonância magnética (caso nº 5) mostrando obstrução urinária bilateral. B, C, D, E e F) Tomografia por emissão de pósitrons (PET) com flourdesoxiglicose marcada. A figura C identifica a dilatação pelvicaliciana à esquerda e a expansão do processo à zona subcarinal, bem observados na imagem de somação (B). A TC mostra distribuição do contraste preservado no rim direito e a obstrução à esquerda (D), com a clara distribuição da placa fibrótica envolvendo aorta e veia cava; a PET (F) identifica ampla placa, ativa, envolvendo a aorta e os vasos ilíacos à esquerda, bem visível na imagem de somação (E).

peptídio natriurético (FNA), do volume extracelular, diminuição da reabsorção tubular de sódio etc. Na maioria, como sucedeu em nossos casos, tem duração limitada. Merece os cuidados usuais da fase diurética de LRA.

A FRP conserva vínculos com outras expressões clínicas na doença humana.

Associam-se à FRPi, frequentemente, manifestações autoimunes: 1. tireoidianas: tireoidite de Graves, de Hashimoto, de Riedel; 2. vasculites: granulomatose de Wegener, periarterite nodosa, poliangeíte microscópica, crioglobulinemia associada à hepatite C (HCV) 3. espondilite anquilosante; 4. LES; 5. doença reumatoide; 6. glomerulonefrite (GN) rapidamente progressiva ANCA<sup>+</sup>; 7. colangite esclerosante; 8. cirrose biliar primária; 9. pancreatite esclerosante, 10. uveíte. Elas tanto podem coincidir quanto ser metacrônicas.

A fibrosclerose multifocal<sup>24</sup> constitui quadro complexo, a envolver diversas estruturas e órgãos em um processo fibroinflamatório que invoca: FRP; tireoidite de

Riedel, colangite e pseudotumor orbital. Possivelmente associada está a fibrose sistêmica vinculada à diálise, que envolve a musculatura esquelética<sup>25-27</sup>, que verificamos incidentalmente em raras ocasiões e que é motivo de investigação atual. É provável que a condução de estudos clinicopatológicos sistemáticos indique que a associação FRP e doença autoimune seja mais frequente que o descrito. Outra entidade é a fibrose nefrogênica sistêmica, que constitui grave dermatopatia, à qual se acresce contratura articular, concentra-se praticamente entre pacientes que receberam gadolínio para realizar exames de ressonância magnética, sendo maior o risco com a gadodiamina e a gadoversetamida aplicado quando a FG for inferior a 30mL/m<sup>28</sup>; até dois e meio anos após, instala-se edema doloroso nas extremidades, superiores ou inferiores, em um percentual de 2,6% (8/312 pacientes)<sup>29</sup>, parecendo associar-se com acidose metabólica, traumatismo cirúrgico, trombose venosa, e uso de EPO; segue-se espessamento indurado, nodular, da pele.



O diagnóstico diferencial deve ainda ser perpetrado com: 1. fibromatose RP (proliferação fibroblástica em faixas entrelaçadas, oriundas do tecido muscular), infiltrante e recorrente, mas não metastatizante, que, por vezes, vê-se na síndrome de Gardner (pólipos adenomatosos familiares); 2. pseudotumor inflamatório, comum em crianças, por proliferação de mFB em campo mixóide inflamatório; 3. histiocitose fibroinflamatória; 4. fibrossarcoma inflamatório, marcado por proliferação celular, hipervascularização, atipia celular e mitoses.

O tratamento tem como objetivo inibir e aliviar obstruções, vasculares e ureterais, cessar a progressão do processo fibroinflamatório, alentecer a reação inflamatória aguda e prevenir as recorrências. Vaglio *et al*<sup>9</sup> trazem sólido conspecto terapêutico.

O uso de glicocorticoides (40-60mg de prednisona de início) por até dois anos e de ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato mofetil e tamoxifeno tem sido efetivo, embora os estudos mais amplos e duradouros estejam ausentes na literatura. Com efeito, a combinação prednisona-micofenolato mofetil no tratamento de 28 pacientes<sup>30</sup> é relatada recentemente e também indica a resolução dos sintomas digestivos (100%), a diminuição (superior a 25%) da massa periaórtica, a redução da VHS e a normalização das escórias proteicas e da taxa de hemoglobina (redução da creatinina sérica média de 2,16 para 1,07mg/dL). Já o emprego de tamoxifeno (10 a 20mg duas vezes ao dia) em 19 pacientes<sup>31</sup> com FRPi resultou em 14 respostas positivas iguais, examinados por tomografia computadorizada, com virtual cessação da atividade mórbida, estudada com o *Scan Ga*<sup>67</sup>.

O tratamento cirúrgico costuma contornar a obstrução urinária. A ureterólise associada à transposição intraperitoneal dos ureteres e ao envoltório omental seguida de quimioterapia costuma ser efetiva. O uso de *stents* ureterais (Figs 55.1B, 55.1C e 55.1E) ou tubos de nefrostomia (Figs. 55.1G e 55.1I) tem sido feito com eficácia. Pode ser utilizada a via laparoscópica na diversificação do trajeto ureteral<sup>31a</sup>. Eventualmente, pode ser aplicada a anastomose ureteroentérica (Fig. 55.1H). Na FRP perianeurismática, a opção cirúrgica reserva-se para aneurismas maiores que 5cm<sup>32</sup>. A aplicação de próteses endovasculares também é efetiva, embora o uso de glicocorticoides, isoladamente, possa ser a opção em casos de **contraindicação** cirúrgica. O seguimento pós-operatório usualmente se faz com a ultrasonografia renal (USGR) e a medida dos parâmetros inflamatórios (VHS e PCR) e o prognóstico, em geral, é favorável, embora possam suceder complicações, entre elas a insuficiência renal crônica.

Convém não preterir que a obstrução ureteral costuma recorrer na metade dos doentes, baixando-se estas taxas para 10% entre aqueles que utilizam corretamente os glicocorticoides<sup>33</sup>; nessa série de 26 doentes, o emprego de azatioprina, durante 12 meses, ou de ciclofosfamida, por 6 meses, mas *stents* ureterais, solveu a obstrução em 25 indivíduos, sete deles vindo a requerer nova série terapêutica.

O resultado do tratamento médico-cirúrgico na FRP, a longo prazo, foi publicado por Moroni *et al*<sup>34</sup> que acompanharam 17 pacientes por 56 ± 41 meses, tratados com corticoides e ureterólise (5), azatioprina (6) e tamoxifeno (6); as taxas médias de creatinina sérica variaram de 2,2 a 2,5mg/dL, à admissão, para a média de 1,1mg/dL, estabilizada, na evolução; a sobrevida dos pacientes, até 6 anos, foi de 100%, e de 80% aos 10 anos. Verificou-se notável diminuição da massa tumoral na maioria, só ocorrendo um caso de doença renal crônica terminal.

A colchicina tem sido empregada em diferentes entidades nosológicas, a saber: gota, doença de Behçet, púrpura trombocitopênica imune, epidermólise bolhosa adquirida, vasculite leucocitoclástica, febre do Mediterrâneo familiar<sup>35,36</sup>. Tem ação antimitótica, fazendo cessar a proliferação celular na fase G1; enrijece a membrana basal; antagoniza a secreção da insulina, da histamina pelos mastócitos e a produção de grânulos de melanina; tem ação vasoconstritora e interfere com as funções dos microtubos, desarranjando o citoesqueleto. Duffield e Humphreys<sup>37</sup> referem haver marcado, com o tamoxifeno, 20% dos FB perivasculares e pericitos intersticiais renais, células estas que se expandem no modelo obstrução ureteral, adquirindo a aparência de músculo liso ( $\alpha$ SMA<sup>+</sup>), representativa de cerca de 20% dos FB, demonstrando, inequivocamente, o papel de tais células com progenitores mFB, fato comprovado em outra investigação<sup>38</sup>. Se o uso conjugado do tamoxifeno e da colchicina é capaz de romper o citoesqueleto dos FB migrantes, ativos não só na construção da placa da FRP como também da fibrose pós-obstrução ureteral, permanece questão a ser demonstrada. Não utilizamos o micofenolato mofetil, que só foi disponibilizado mais recentemente.

Empregamos a colchicina em um dos nossos pacientes, que havia sofrido nefrectomia por coraliforme, anos antes, e que teve tuberculose pulmonar escavada, conservando personalidade ansiosa e biótipo astênico *stilleriano* marcado com úlcera duodenal ativa, enxaquecas que o fizeram abusar de analgésicos e metisergida por seis anos, sobrevivendo FRP que englobava o ureter do rim único (Fig. 55.1I). Optamos pela ureterólise com omentoplastia seguida de colchicina (1mg/dia). O acompanhamento, por cinco anos, mostrou conservação de função renal recuperada, na ordem dos 85mL/min de *clearance* da creatinina.

Cabe aqui a digressão que versa a ativação fibroblástica com geração de mFB consecutiva à nefropatia obstrutiva<sup>39</sup>. O modelo da obstrução ureteral unilateral traz importantes ensinamentos, pois não se acompanha de hipertensão arterial, proteinúria ou dislipidemia como outras nefropatias geradoras de fibrose (glomerular e tubulointersticial). À obstrução segue-se redução do fluxo sanguíneo renal e da FG, com estresse oxidativo, infiltração leucocitária, apoptose epitelial, atrofia tubular, ativação FB e fibrose intersticial. Os FB, como se sabe advêm de diversas fontes e linhagens celulares; FBs, DCs e Ly jazem no interstício, provindo de medula óssea, dos pericitos vasculares, do endotélio, de células epiteliais



tubulares transformadas, de células progenitoras, além dos FBs residentes. Dá-se ativação local, intersticial, dos FBs ao sopro da FSP-1 colocalizada com marcadores M $\emptyset$  no quarto dia. Os FB são ativados pelo estiramento mecânico e por fatores químicos, produzindo colágeno, laminina, fibronectina e TGF-1. As CK e as quimiocinas concertam-se para fazer exprimir  $\alpha$ -SMA e a via sinalizadora dos *Smads* 2 e 3<sup>40</sup>; a activina A mostra-se suprarregulada e o inibidor *folistatina* diminui a proliferação fibroblástica. Ocorre EMT, com ruptura das junções epiteliais, perda da polaridade, modificação do aspecto celular, de cuboide para fibroblastoide, infrarregulação da E-caderina, da ZO-1 e da CK e suprarregulação de indicadores mesenquimais (vimetina,  $\alpha$ -SMA e FSP-1) e aquisição da capacidade migratória, com ruptura da membrana basal tubular, mediada por metaloproteínases e instalação no interstício com a aparência de mFBs. As modificações nos marcadores de superfície de tais células epiteliais transformantes respondem ao concerto de fatores de transcrição e respostas protetivas, provocando a destruição da aderência intercelular epitelial e das junções apertadas desarranjando as ligações E-caderina- $\beta$ -catenina, e as atividades da ocludina e da claudina, do que redundam o desabamento do citoesqueleto. Tais situações ocorrem por haver tentado o uso da colchicina, conhecido agente que atua na arquitetura do citoesqueleto, amplamente utilizada no tratamento da gota, como disruptora dos microtubos. As investigações têm levado a crer que na EMT sucede a ativação de enzimas (RhoG-TPases) que reorganizam o citoesqueleto produzindo a motilidade celular que termina na geração de mFBs característica da EMT na obstrução ureteral<sup>39</sup>. Na verdade, têm sido construídos inibidores seletivos de cinases (alvo terapêutico contra a fibrogênese): *imatinib* e *sunitinib*<sup>41</sup>, drogas antiblásticas inibidoras de múltiplas cinases que fazem reverter o diabetes murino. Outras cascatas moleculares (TFG- $\beta$  – Smad, TGF- $\beta$  – integrina) têm tido suas cinases abortadas nos modelos antifibrogênicos. Não chegaram, contudo, à prática clínica. Por fim, o bloqueador de cinases (*Gleevec*) interfere no receptor do PDGF e já tem sido utilizado em humanos<sup>42</sup>.

Algumas possibilidades terapêuticas devem ser citadas: 1. intervir no SRAA ou na NO sintase<sup>43</sup> pode ser salutar na obstrução ureteral completa; 2. introduzir pequenos nucleotídeos, nucleotídeos *anti-sense*, nucleotídeos-armadilha ou RNAs em células tubulares ou fibroblastos<sup>44</sup>; 3. empregar anticorpos neutralizantes, pirfenidona e oligonucleotídeos de alta afinidade é uma maneira, sob exame, para bloquear os efeitos do PDGF nos fibroblastos<sup>42</sup>. São medidas terapêuticas que encerram possibilidades para o futuro.

É frequente a expressão clínica da FRP como insuficiência renal aguda. Corradi *et al*<sup>45</sup> a referem em 13 de seus 24 pacientes. Moroni *et al*<sup>34</sup>, já citados, em 17 pacientes verificaram creatininemia média de 3,3mg/dL (1,6-14mg/dL), entre 13 com degradação aguda da função renal (catastrófica em 4); três pacientes com LRA grave receberam *pulses* de MP (0,5g, 3 vezes). A LRA

mostrou-se frequente igualmente na série de 60 doentes de Baker *et al*<sup>15</sup>, e é usual nos relatos de pequenas séries, como a nossa, e nos relatos isolados<sup>47</sup>.

## OBSERVAÇÕES CLÍNICO-PATOLÓGICAS

No período compreendido entre os anos de 1967 e 2010 foram recebidos 2.017 pacientes com LRA, definida como queda abrupta do ritmo de filtração glomerular acompanhada de modificação da qualidade da urina produzida, resultando em anúria, oligúria, diurese pseudonormal ou aumentada, cursando com elevação dos níveis sanguíneos das escorias proteicas. Para as LRA originadas em doenças glomerulares, intersticiais ou em pequenos vasos intrarrenais foi admitido o prazo de até três semanas de doença instalada sobre a função renal normal ou, embora reduzida, estabilizada, analisada pela dosagem da creatinina sérica<sup>46</sup>. A maior parte (52%) dos enfermos foi admitida no Setor de Nefrologia do Hospital do Andaraí (Ministério da Saúde, RJ) que funcionou de 1977 até 2001, quando, pela saída de boa parte dos iniciadores, foi extinto e, infelizmente, substituído por um contrato “de prestação de serviços de diálises”. Outros 35,6% provêm do HU Gaffrée e Guinle da EMC/UNI-Rio, e, parte menor, 12,4%, das atividades individuais dos nefrologistas compartes.

Por questão operacional, as LRA foram classificadas em quatro grupos: 1. LRAO (obstétrica), que avultava nos anos iniciais (4,4%); 2. LRAM (médica) prevalecente, das enfermarias de Clínica Médica e Doenças Renais – a maioria em nossa experiência (61,2%), ao contrário das séries da literatura nas quais a porcentagem maior refere-se a 3. LRATC (traumatócicúrgica), que no nosso caso ocorreram em 16,6%; 4. LRAU (urológica) que, pela proximidade com os serviços urológicos, verificou-se em 17,6% na série. As taxas de mortalidade, respectivas, foram: 33,7%, 39,4%, 69,5% e 27,1%, havendo sido de 41,9% a mortalidade na série completa. Certamente houve muitos doentes em que se tornou difícil a classificação: LRAU em doentes diabéticos, com pielonefrite, necrose papilar renal, sepse e uso de medicamentos nefrotóxicos; nesses casos optamos por classificá-los de acordo com o âmbito precipitador da LRA (no caso a necrose papilar) etc. Entre os 357 (17,6%) casos de lesão renal aguda urológica (LRAU), cabe mencionar o determinismo: urolitíase (111), neoplasias (106), obstrução baixa (44), nefropatia úrica (42), cirurgia urológica (23), pielonefrite/abscesso renal (20), FRP (7) e necrose papilar (4) pacientes.

Cabe citar que, entre 40 pacientes com LRA localizada em rim único, a taxa de mortalidade (12,5%) foi notoriamente inferior, tanto que o estado (rim único) determinou a expressão mais antecipada de LRA com as medidas terapêuticas adotadas mais precocemente.

A LRAU foi causada pela FRP em 7 pacientes (1,96% das LRAU e 0,34% da série) (Tabela 55.1)

Em 2011 admitimos mais dois pacientes. Um recentemente desobstruído com *stents* ureterais, em preparação

Tabela 55.1 – Principais dados referentes aos 7 pacientes (IRAU/FRP).

	S	I	OA	CR mg/dL	VSH	PCR	DM	LI	AT	AO	HB g%	CRF mg/dL	P	J	N	UL	O	TA
1	LR	M	47	4,2	49	+		+			11,3	1,0	+			+		4
2	RE	F	42	5,6	88	+					11,3	1,3		+	+			22
3	AR	F	48	5,3	80	+		+	+		9,4	2		+			+	0,3
4	NIT	M	37	4,0	72	+		+	+		10,8	1,2			+	+		5
5	ENIN	M	77	6,3	75	+	+	+	+	+	9,7	2,2	+	+		+		12
6	CF	M	70	8,1	57	?	+	+	+	+	9,1	1,6		+		+		4
7	WG	M	69	9,1	96	+	+	+	+	+	8,4	1,9	+					9

S = sexo; I = idade; OA = oligoanúria; Cr = creatinina sérica; VHS = velocidade de hemossedimentação; PCR = proteína C-reatina elevada; DM = *diabetes mellitus*; L = hipertipidemia; A = aterosclerose; AO = aneurisma aórtico; Hb = hemoglobina; CRF = creatinina sérica ao final do acompanhamento; P = uso de prednisona; J = uso de *stents* ureterais; N = nefrostomia; UL = ureterólise; O = óbito; TA = tempo de acompanhamento (anos).

para abordagem cirúrgica. Outro (Fig. 55.3F) sem LRA, com obstrução urinária à esquerda e indicação de FRP estendida ao mediastino subcarinal, hipertenso e diabético, que iniciou o tratamento com colchicina.

Procedendo a breve comparação da nossa série com a maioria da literatura<sup>9,15,33,34,45</sup>, cabe assinalar, desde já, o exame físico que, embora aparentemente pouco contributivo, pode, se bem explorado, fornecer pistas importantes para a suspeição de FRP. A oligoanúria, permanente ou intermitente (em dois pacientes), esteve presente em todos; o edema de membro(s) inferior(es) instalou-se em 4 pacientes, sendo unilateral em 2; a HA não se instalou em pacientes previamente normotensos; em 2 ocorreu hidrocele unilateral.

A anemia, moderada, a elevação da VHS e da taxa de PCR foram constantes. A insuficiência renal, súbita, a contar de taxas de creatinina prévias normais, teve creatinina sérica média de 6mg/dL no momento do diagnóstico, mas a diálise só foi requerida em um paciente (caso nº 7), pois, nos demais, a desobstrução levou à recuperação funcional, não havendo ocorrido caso de poliúria devastadora pós-desembarço. Ocorreu apenas um óbito, alguns meses depois do diagnóstico, provocado por infecção generalizada; esta paciente (caso nº 3) (Fig. 55.1C) teve o diagnóstico postergado, pois foi inicialmente considerada tendo glomerulonefrite grave; a biópsia renal (BR) indicou GS com fibrose intersticial, antes do que recebera *pulses* de MP (3 vezes); cursou com infecção urinária insolvível, pneumonias repetidas e faleceu no terceiro mês pós-desobstrução com creatinina sérica na ordem dos 2mg/dL. A sobrevida foi, então, de 85,6% após o terceiro mês, na série.

O curso clínico foi perdido em dois pacientes (n<sup>os</sup> 1 e 4) depois de 4 e 5 anos, ambos com creatinina sérica inferior a 1,5mg/dL, e seguido nos demais até o óbito, nos casos n<sup>os</sup> 5, 6 e 7, ocorrido respectivamente depois de 12, 4 e 9 anos, com creatininas séricas, respectivas, de 2,1-1,6 e 1,9mg/dL, por causas cardiovasculares. Uma doente (n<sup>o</sup> 2) permanece, há 22 anos, sob observação, com creatinina sérica de 1,3mg/dL (Figs. 55.1D a 55.1H).

A desobstrução foi perpetrada com a colocação de *stents* duplo J em quatro doentes (n<sup>os</sup> 2, 3, 5, 7); nefrostomia em dois (n<sup>os</sup> 2 e 4), e ureterólise em quatro – imediata em dois (n<sup>os</sup> 1 e 6) e consecutiva em dois (n<sup>os</sup> 4 e 5).

Lidamos com um grupo de pacientes cuja média das idades foi de 55,7 anos, todos em insuficiência renal; dois deles com antecedentes do uso de metisergida (n<sup>os</sup> 2 e 4), outros quatro (n<sup>os</sup> 1, 5, 6, 7) sob uso de betabloqueadores, hidralazina e diuréticos; quatro com aterosclerose e três com aneurisma aórtico (n<sup>os</sup> 5, 6, 7); três diabéticos (5, 6, 7); cinco hiperlipidêmicos (n<sup>os</sup> 1, 3, 5, 6, 7), sendo a taxa média de hemoglobina, à admissão, de 9,8g%. O tecido retroperitoneal foi obtido para exame histopatológico em todos os pacientes, examinado pela microscopia óptica pelas colorações clássicas e submetido, em 5 dos doentes, a estudo adicional imuno-histoquímico (Neo Markers, Labvision) com marcadores para macró-

fagos, linfócitos B, Th, Ts, TGF- $\beta$  e PDGF. A prancha, com os principais aspectos encontrados (Figs. 55.2B a 55.2H), confirma as descrições clássicas da microscopia óptica e indica a positividade para MØ, TGF- $\beta$ ; PDGF; LyB e LyT, dispondo-se os Ly, Th e Ts de permeio do tecido fibrótico e os LyB predominantemente na posição perivascular: os MØ dispuseram-se pelo tecido dispersamente, a partir da região perivascular.

Vale não esquecer que Baker *et al*<sup>15</sup>, entre seus 68 casos, incluíram 8 com determinantes claros, restando 60 de FRPi; em nosso caso, em seis dos sete pudemos traçar dados anamnésicos determinísticos. Estranham o aumento do número de casos idiopáticos que encontramos em uma época (1965-1984) em que praticamente todas as drogas-fonte e a frequência do aneurisma aórtico não diferiam do panorama atual. Com a verdadeira explosão farmacológica vigente e o aumento da sobrevida na população, é de atentar para o surgimento de novos, mais, casos de FRP vinculados à periortite/aneurisma aórtico. Dado chamativo é a falta de casos de FRP consecutivos à pancreatite crônica; com efeito, Galvão Alves<sup>48</sup>, examinando 217 casos de pancreatite alcoólica crônica, não encontrou nenhum caso de FRP; quiçá por algum efeito protetor das enzimas pancreáticas, quem sabe inibindo fibroblastos ou, talvez, interferindo com a transformação de fibrina em colágeno, segundo antiga investigação<sup>49</sup>. Contudo, a pancreatite esclerosante<sup>50</sup>, a pancreatite autoimune<sup>51,52</sup> e a obstrução do ducto comum<sup>53</sup> provocam FRP.

Com relação à função renal, convém arguir que lidamos com um grupo de doentes com creatininemia na ordem de 6mg/dL, muito superior às taxas (0,72  $\pm$  0,45mmL/L x 0,41  $\pm$  0,34 mmL/L) exibidas nos pacientes que faleceram *versus* que sobreviveram no estudo de Baker<sup>15</sup>. Na verdade, entre os casos em que o rim não era funcionante, *v.g.* o rim direito na paciente nº 2 (Fig. 55.1D), pouco se pode esperar da recuperação (provável envolvimento unilateral silencioso pretérito), como observou Mitchinson<sup>54</sup>; embora, nos casos com obstrução bilateral de duração incerta, desde que haja suposição, por imagem ou traçado isotópico de função residual, recomenda a ureterólise. Foi o que constatamos nesse grupo.

Mais um paciente, idoso, foi admitido em LRA anúrica (creatinina sérica 9,4mg/dL) com edema unilateral no membro inferior esquerdo, varicoso, marcha claudicante e derrame escrotal; os *stents* mostraram ureteres envolvidos por massa RP e deu-se ampla diurese que resolveu a obstrução e a LRA; o acesso ao RP mostrou tratar-se de massa carcinomatosa com linfadenomegalia por carcinoma de pâncreas.

Quanto ao uso prévio de drogas, já comentado, cabe acrescentar que quatro pacientes usaram, já no curso da FRP/LRA, anti-inflamatórios sintéticos não hormonais para o alívio de lombalgia surda, que pode haver contribuído para a aceleração da LRA.

Já foi mencionado o tratamento desobstrutivo, proveitoso, nos sete casos. Uma mulher (n<sup>o</sup> caso 2), no cateterismo ureteral esquerdo inicial, sofreu laceração no



bacinete e pielonefrite com abscedação retroperitoneal que se estendeu pelo RP à pelve (Fig. 55.1F), decorrendo virtual “degola” na pelve renal e nefrostomia (Fig. 55.1G), seguindo-se vigoroso tratamento antimicrobiano; foi considerado o autoenxerto, mas preferida a formação de ureter ileal onde o bacinete foi implantado, resolvendo o problema; a urografia (Fig. 55.1H), no quarto ano de evolução, evidencia boa função excretória; presentemente, encontra-se no 22º ano, com depuração da creatinina em torno dos 60mL/min.

O tratamento medicamentoso foi aplicado atendendo à época das ocorrências (entre 1979 e 2004) e às eventuais contraindicações. Os glicocorticoides foram usados em 3 doentes (nºs 1, 5 e 7) (prednisona por via oral) e, eventualmente, no caso nº 3 em 3 *pulses* de MP; não foram cogitado nos casos nº 2 (pielonefrite/abscesso), nº 3 (infecções recorrentes), nº 4 (tuberculose/úlceras pépticas) e nº 6 (*diabetes mellitus*). Não foram empregados agentes imunossuppressores, conquanto a associação prednisona-micofenolato mofetil seja simpática<sup>30</sup>. A colchicina foi usada em um paciente (nº 4), associada com losantana (como já citado), intentando a ruptura dos microtubos nos FB e os efeitos no SRAA. Tampouco usamos o tamoxifeno (antiestrogênio sintético), que é eficaz no estímulo à produção do TGF-β, modulador da atividade FB<sup>31</sup>. O uso combinado de prednisona/azatioprina ou ciclofosfamida mostrou-se eficiente em uma série de 26 casos<sup>33</sup>, mas não existe no relato alusão ao estágio funcional renal; a menção à instalação de HA em 17/26 casos dá suporte ao uso de IECA ou BRA. O uso de *pulses* de MP, o recurso ao tratamento combinado (corticoides/imunossuppressores/tamoxifeno), o auxílio das estatinas que inibem a proliferação e promovem a apoptose nos FB, as observações microscópicas na FRP que mostram vasos congestionados (Fig. 55.2H) eventualmente trombosados de permeio nos feixes fibroelásticos sugerem angiogênese vigente, e os efeitos combinados, anti-EGF-R e antiangiogênico<sup>55</sup> de certas drogas (erlotinib, bevacizumabe) em tumores humanos com neoangiogênese marcada talvez possam vir a ter lugar no tratamento. O eventual socorro destas e de outras medidas, antes citadas, esperam pela condução de ensaios planejados, inexistentes até agora.

Expusemos, dessa maneira, nossa limitada experiência com uma natureza ainda um pouco frequente de LRA, ancorando comentários de ordem patogenética, diagnóstica e terapêutica. Talvez, a FRP seja mais frequente do que se manifesta clinicamente. Os resultados, favoráveis, elegem a FRP como campo fértil para a investigação, dos mecanismos-base, sem dúvida aproveitáveis a outras nefropatias, e também do exercício clínico-terapêutico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Robbins SL, Cotran RS (eds). *Patologia Estrutural e Funcional*, 2ª ed. Interamericano, Rio de Janeiro, 1983, pp 830, 987.
- Robbins SL (ed). *Textbook of Pathology with Clinical Application*, 2ª ed. Saunders: Philadelphia, 1963, pp 830, 983.
- Sampaio FJB (ed). *Sampaio's Anatomia Renal para Urologia*, SBU Gráfica e Editora Prensa; Rio de Janeiro, 2007, pp 1-11.
- William LT. Growth factors. In Favei AS, Braunwald E, Isselbacher KJ *et al. Harrison's Principles of Internal Medicine* Mc Graw Hill: New York, 1991, pp 60-64.
- Santos OR, Lopes GS, Fernandes MMR. Insuficiência Renal Aguda na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. In Cruz J, Barros RT, Cruz HMM. *Atualidades em Nefrologia* 6. Sarvier; São Paulo, 1988, pp. 230-245.
- Luzina IG, Atamas SP. Fibrotic skin diseases. In Gaspari AA, Tyring S (eds). *Clinic and Basic Immunodermatology*. Springer; Baltimore, 2008, pp 721-737.
- Bishop JM. The molecular genetics of cancer. *Science* 1987; 235: 330-311.
- Weinberg RA. The action of oncogenes in the cytoplasm and nucleus *Science* 1987; 230: 770-775.
- Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006; 367: 241-251.
- Ormond JK. Bilateral obstruction due to envelopment and compression of an inflammatory process. *J Urol* 1948; 59: 1072-1079.
- Albarran J. Retention rénale par periuretrite: libération extense de l'uretère. *Assoc Fr Urol* 1905, 9: 511-517.
- Vaglio A, Corradi D, Manenti I *et al.* Evidence of autoimmunity in chronic peri aortitis: a prospective study. *Am J Med* 2003; 114: 454-462.
- Hughes D, Buckley PJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis is a macrophage-rich process. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 214-222.
- Mitchson MJ. Aortic disease in idiopathic retroperitoneal fibrosis and mediastinal fibrosis. *J Clin Pathol* 1972; 25: 287-293.
- Baker LRI, Mallison WJ, Gregory MC. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A retrospective analysis of 60 cases. *Br J Urol* 1987; 60: 497-503.
- Arrivé L, Hricak H, Tavares NJ, Miller TR. Malignant versus normal retroperitoneal fibrosis with MR imaging. *Radiology* 1989; 172: 139-143.
- Cronin CG, Lohan DG, Blake MA *et al.* Retroperitoneal fibrosis: a review of clinical features and imaging findings. *Am J Roentgenol* 2008; 191: 423-431.
- Piccoli GB, Consiglio V, Arena V *et al.* PET as a tool for the “tailored” management of retroperitoneal fibrosis: A nephro-urological experience. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2603-2610.
- Frøkiaer J, Zeidel ML. Urinary tract obstruction. In Brenner BM (ed). *Brenner & Rector's; The Kidney*, 8th ed. Saunders Elsevier; Philadelphia 2008, vol 2, pp 1239-1264.
- Shapiro SR, Bennett AH. Recovery of renal function after prolonged unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 1976, 115: 136-140.
- Moridaika K, Morrissey J, Fitzgerald M *et al.* ACE inhibition increases the expression of the ETB receptor in kidneys of mice with unilateral obstruction. *Am J Physiol* 2003; 284: F 209-F 217.
- Conger JD. Acute uric acid nephropathy (abstract). *Semin Nephrol* 1981; 1: 69.
- Crittenden DR, Ackerman GL. Hyperuricemic acute renal failure in disseminated carcinoma. *Arch Intern Med* 1977; 137: 97-99.
- Drieskens O, Blockmann D, van der Bruel A, Mortelmans L. Riedel's tyroditis and retroperitoneal fibrosis in multifocal fibrosclerosis: PET findings. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 413-415.
- Jimenez SA, Artlett CM, Sandorfi N *et al.* Dialysis associated systemic fibrosis (NFD). Study of inflammatory cells with FGFβ, expression in affected skin. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2660-2666.
- Levine JM, Taylor RA, Elmer LB *et al.* Involvement of skeletal muscle in dialysis-associated fibrosis (NFD). *Muscle Nerve* 2004; 30: 567-577.
- Cowper SE, Su L, Robin H *et al.* Nephrogenic fibrosing demopathy. *Am J Dermatopathol* 2001; 23: 383-393.
- Martin DR. Nephrogenic systemic fibrosis. *Pediatr Radiol* 2008; 38(Suppl 1): S125-S129.
- Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing demopathy and nephrogenic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1104-1108.

30. Scheel PT, Feeley N, Sozio SM. Combined Prednisone and Mycophenolate Mofetil Treatment for Retroperitoneal Fibrosis. *Ann Intern Med* 2011; 154: 31-36.
31. Van Bommel EFH, Hendriks TR, Huiskes AWLC, Zeegers AGM. Brief communication: tamoxifen therapy for normalignant retroperitoneal fibrosis. *Ann Intern Med* 2006; 144: 101-106.
- 31a. Fugita OE. Laparoscopic treatment of retroperitoneal fibrosis. *J Endourol* 2002; 16: 571-574.
32. Tambyraja AL, Murie JA, Chalmers RT. Ruptured inflammatory abdominal aortic aneurisms: Insights in clinical management and outcome. *J Vasc Surg* 2004; 39: 400-403.
33. Marcolongo R, Tavoline IM, Laveder F *et al*. Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases. *Am J Med* 2004; 116: 194-197.
34. Moroni G, Gallelli B, Banfi G *et al*. Long-term outcome of idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with surgical and / or medical approaches. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2485-2490.
35. Lieber CS, Robins SJ, Li J *et al*. Phosphatidil choline protect against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterol* 1994; 106: 152-159.
36. Resnick D. Tumors and tumor-like lesions of soft tissue. In Resnick D (ed). *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*, 4<sup>th</sup> Saunders, Philadelphia; 2002, vol 4, pp 4129-4273.
37. Duffield JS, Humphreys BD. Origin of new cells in the adult kidney: results from labeling techniques. *Kidney Int* 2010; 79: 494-501.
38. Picard N, Baum O, Vogetseder A *et al*. Origin of renal myofibroblasts in the model of ureteral urologic obstructive in the rat – *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 141-155.
39. Grande MT, Lopez-Novoa JM. Fibroblast activation and myofibroblast generation in obstructive nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 319-328.
40. Wang W, Koka V, Lan HY. Transforming growth factor- $\beta$  and Smad signaling in kidney diseases. *Nephrology* (Carlton) 2005; 10: 48-56.
41. Louvet C. Tyrosine kinase inhibitors reverse type-1 diabetes in non obese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 18895-18900.
42. Neilson EG. Mechanisms of disease: fibroblasts a new look at an old problem. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 2: 101-108.
43. Fujinaka H. Salutary role for angiotensin in partial urinary tract obstructive. *Kidney Int* 2000; 58: 2018-2027.
44. Imai E. Gene therapy for renal disease: its potential and limitation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1102-1104.
45. Corradi D, Maestri R, Palmisano A *et al*. Idiopathic FRP: clinico-pathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int* 2007; 72: 742-753.
46. Santos OR. Insuficiência renal aguda intrínseca. Origem em glomérulos, interstício e pequenos vasos intrarrenais. In Cruz J, David Neto E, Magalhães RE *et al*. *Atualidades em Nefrologia*, Sarvier: São Paulo; 1988, pp 31-76.
47. Reilly Jr R. Retroperitoneal fibrosis presenting as acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 55-56.
48. Galvão Alves J. Pancreatite crônica (comunicação). *Acad Nac Medicina* 2001; 1: 6.
49. Jackson SF. Fibrogenesis *in vivo* and *in vitro*. In Randon JT (ed). *Nature and Structure of Collagen*, NY Acad Press Publ, London Butterworths Sci Publ: New York, London, 1955, pp 140-157.
50. Duvic C, Desrame J, Lévêque C, Nedelec G. Retroperitoneal fibrosis, sclerosing pancreatitis and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2397-2399.
51. Fukukura Y, Fujiiyoshi F, Nakamura F *et al*. Autoimmune pancreatitis associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 993-995.
52. Kamisawa T, Matsukawa M, Ohkawa M. Autoimmune pancreatitis associated with retroperitoneal fibrosis. *JOP* 2005; 6: 260-263.
53. Zhao M-F, Tian Y, Guo K-J *et al*. Common bile duct obstruction due to pseudo tumor of pancreas associated with retroperitoneal fibrosis; a case report. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3078-3079.
54. Mitchinson SJ. Some clinical aspects of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Br J Surg* 1972; 59: 58-60.
55. Bozec A, Fischel JL, Milano G. Epidermal growth factor receptor/angiogenesis dual targeting: preclinical experience. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 330-334.

## LESÃO RENAL AGUDA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA

Nilzete Liberato Bresolin  
Aline Patrícia Alves Pereira



### INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos que desempenham funções essenciais ao organismo ao promover homeostase, regulando e proporcionando um ambiente relativamente constante para as atividades fisiológicas de tecidos e células do organismo<sup>1</sup>. Dentre suas funções, muitas das quais envolvem interações complexas com outros órgãos, podem-se citar: controle do equilíbrio acidobásico, regulação do balanço de fluido e eletrólitos, produção e secreção de hormônios<sup>1-3</sup>. Além dessas, há duas funções que são “únicas” ao rim: a produção de urina e a excreção de produtos do metabolismo do nitrogênio<sup>3</sup>. De forma didática, a lesão renal aguda (LRA) é dividida em falência pré-renal, relacionada a fluxo sanguíneo renal (FSR) inadequado medido pelo débito cardíaco (DC) ou volume intravascular; doença renal intrínseca, gerada a partir de um insulto ao parênquima renal que inclui distúrbios isquêmicos, vasculares, tubulares, glomerulares; e falência pós-renal, que essencialmente sugere algum grau de obstrução urinária em rim único ou em ambos os rins<sup>4-6</sup>. O comprometimento da função renal com diminuição brusca de sua capacidade de filtração glomerular caracteriza a síndrome de LRA, anteriormente chamada de insuficiência renal aguda, que resulta em azotemia e usualmente, mas não necessariamente, em diminuição do débito urinário. A creatinina sérica seria, então, o marcador mais confiável para avaliar o ritmo de filtração glomerular. Contudo, a creatinina não possui parâmetro de variação proporcional à perda e à função dos néfrons, de tal forma que não funciona como um transcritor em tempo real do ritmo de filtração glomerular<sup>3</sup>. Considerada potencialmente reversível quando são controlados os fatores que a desencadeiam, LRA está associada à perda da capacidade de excreção de água, o que aumen-

ta o risco de hipervolemia grave e de desequilíbrio eletrolítico e acidobásico e, desta forma, comprometimento do prognóstico do paciente<sup>7</sup>. Na prática, apesar de utilizarem-se elementos comuns para a caracterização da doença – creatinina sérica e débito urinário –, há, na literatura médica, mais de 30 definições<sup>8</sup> e até recentemente não havia consenso sobre o melhor método para estimar função renal, nem sobre os pontos de corte para o diagnóstico preciso<sup>9</sup>. Diante desse contexto, a Iniciativa de Qualidade de Diálise Aguda (AQDI), grupo composto por nefrologistas e intensivistas, incluindo representação pediátrica, publicou, em 2004, critérios de LRA para adultos, denominados critérios de RIFLE (Risco de disfunção, Injúria ao rim, Falência da função renal, Perda da função renal, Estágio final da doença)<sup>8</sup>. Estes critérios definem três níveis de gravidade de LRA – Risco (classe R), Injúria (classe I) e Falência (classe F) – e duas classes de evolução – Perda (classe L) e Estágio Final (classe E)<sup>10</sup> e abrange todo o espectro da síndrome, que inclui desde discretas alterações na função renal até o estágio final com necessidade de terapia renal substitutiva (TRS)<sup>2</sup>. No mesmo ano, em 2004, um estudo realizado por Lassnigg *et al*<sup>11</sup> também demonstrou que pequenas mudanças na creatinina sérica sem evolução para condições urêmicas agudas seriam um preditor de mau prognóstico, representando, provavelmente, um marcador sensível de comprometimento circulatório. Esse mesmo estudo sugeriu que altas taxas de mortalidade em paciente com LRA não podem ser explicadas, apenas, por suas doenças de base. A conclusão do estudo foi de que a LRA é um fator independente, associado à mortalidade precoce, mesmo após ajustes para comorbidades e complicações operatórias<sup>11-13</sup>. Posteriormente à criação do RIFLE, em trabalho prospectivo com 150 crianças criticamente enfermas publicado em 2007 por Ackan-



-Arikan *et al*<sup>14</sup>, foram elaborados critérios modificados de RIFLE para a população pediátrica (pRIFLE), cuja base está na redução do *clearance* de creatinina estimado (eCCL), considerando o débito urinário baseado no peso corporal, conforme a tabela 56.1. Esse estudo demonstrou que esses critérios contribuem para o entendimento do curso epidemiológico de LRA e que auxiliam tanto no diagnóstico como na intervenção precoce em LRA nas crianças<sup>14</sup>.

A sensibilidade e a especificidade dos critérios modificados de RIFLE para pacientes pediátricos foram demonstradas por Plotz *et al*<sup>15</sup> em 2008, em um estudo de coorte retrospectiva. Após esse trabalho, muitos outros trabalhos foram publicados utilizando essa ferramenta na avaliação dos pacientes pediátricos em unidade de terapia intensiva (UTI), bem como em grupos específicos, inclusive paralelamente a publicações de análise do RIFLE em adultos. Da mesma forma, também foram realizadas pesquisas utilizando o RIFLE e o pRIFLE como critério em avaliação de LRA, respectivamente, em adultos e em crianças submetidos à cirurgia cardíaca. Em pediatria, no entanto, esses últimos ainda são escassos, e a maioria existente leva em conta apenas os casos que requerem diálise<sup>16</sup>.

### LRA EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA

Em países desenvolvidos, a cirurgia cardíaca está entre as principais etiologias de LRA em pacientes internados em UTI pediátrica, junto com malignidade, sepse e nefrotoxicidade. Diferentemente, em países em desenvolvimento, as causas mais frequentes são gastroenterite e glomerulonefrites agudas. Essas diferenças refletem o nível socioeconômico, o acesso aos serviços de saúde e os fatores ambientais envolvidos na epidemiologia da LRA<sup>17,18</sup>.

O primeiro estudo a descrever a incidência de LRA, sua gravidade, seus fatores de risco e seus efeitos prognósticos utilizando o pRIFLE em pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica foi o de Zappitelli *et al*<sup>16</sup> em 2009, com 390 crianças, de maneira retrospectiva. Székely *et al*<sup>18</sup> e Manrique *et al*<sup>19</sup>, publicaram estudo em 2008 e 2009, respectivamente, utilizando o pRIFLE e o RIFLE, mas para avaliar a associação de uma droga antifibrinolítica chamada aprotinina com LRA nessa população. Os demais estudos, tratando de disfunção renal em crianças em pós-operatório de cirurgia cardíaca, foram publicados

por Romão *et al*<sup>20</sup>, Chan *et al*<sup>21</sup>, Skippen *et al*<sup>22</sup>, Nogueira *et al*<sup>23</sup>, Pedersen *et al*<sup>24,25</sup>, respectivamente em 2000, 2003, 2005, 2007, 2007 e 2008, porém utilizando critérios diferentes do pRIFLE para avaliar acometimento da função dos rins. Em 2008, um estudo prospectivo realizado na UTI do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) mostrou que 33% dos pacientes que desenvolveram LRA na UTI eram advindos do centro cirúrgico<sup>26</sup>. A cirurgia cardíaca aumentou o risco de LRA devido a vários processos. A regulação da perfusão renal e filtração glomerular são dependentes, normalmente, de determinada pressão arterial. A pressão arterial média durante a cirurgia cardíaca é muitas vezes mantida no limite inferior ou abaixo dos limites necessários para autorregulação, sobretudo em períodos de instabilidade hemodinâmica, a qual também pode acontecer no pós-operatório. Isso faz com que o aparelho renal sofra isquemia celular, resultando em lesão do epitélio tubular e do endotélio vascular<sup>27</sup>. Outro processo que contribui para LRA em cirurgia cardíaca é a intensa resposta inflamatória sistêmica que ocorre especialmente nos pacientes que necessitam de circulação extracorpórea (CEC), a qual é deflagrada no trans e pós-operatório, sendo capaz de causar desde disfunção subclínica até falência de múltiplos órgãos, interferindo direta ou indiretamente na filtração glomerular. Fatores pró-inflamatórios como anestesia, temperatura, contato dos componentes sanguíneos com superfícies não biológicas, reperfusão, endotoxemia e traumatismo cirúrgico estimulam a liberação de mediadores inflamatórios<sup>27-30</sup>, resultando em formação de espécies reativas de oxigênio e depleção de antioxidantes endógenos<sup>28</sup>. O equilíbrio da resposta pró-inflamatória e da resposta anti-inflamatória determinam a extensão da injúria aos tecidos e o prognóstico final<sup>30</sup>.

### INCIDÊNCIA DE LRA EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA

A incidência de LRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca é alta e contribui marcadamente com aumento da morbimortalidade dessa população de risco. Em razão dos avanços tecnológicos no manejo de doenças que antes seriam potencialmente fatais, observa-se incidência crescente de LRA na população pediátrica, infantil e de recém-nascidos<sup>31</sup>. Em estudos recentes, que utilizaram o pRIFLE como padrão de diagnóstico, a incidência de LRA varia de 20 a 36%<sup>16,19,24</sup>. Um estudo

Tabela 56.1 – Critérios pediátricos RIFLE modificados (pRIFLE)<sup>14</sup>.

	Clearance de creatinina estimado	Débito urinário
Risco	eCCL redução de 25%	< 0,5ml/(kg/h) por 8 horas
Lesão	eCCL diminuição de 50%	< 0,5ml/(kg/h) por 16 horas
Falência	eCCL diminuição de 75% ou eCCL < 35mL/min/1,73m <sup>2</sup>	< 0,5mL/(kg/h) por 24 horas ou anúria por 12 horas
Perda	Falência persistente > 4 semanas	
Estágio final	Estágio final de doença renal (falência persistente > 3 meses)	

unicêntrico, retrospectivo, caso-controle, realizado em 2010 na UTI do Hospital Infantil Joana de Gusmão, evidenciou que, dos 160 pacientes que compuseram a amostra, 85 pacientes (53,13%) desenvolveram LRA, os quais apresentaram mortalidade e tempo de internação, tanto em UTI quanto hospitalar, significativamente maiores do que o grupo não exposto<sup>32</sup>.

## ETIOLOGIA DA LRA EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA

A etiologia da LRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca é multifatorial, no entanto, baixo débito, gerando injúria isquêmica ao rim por perfusão inadequada, tem sido apontado como principal fator desencadeante. O segmento S3 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> secundária a baixo débito cardíaco. Além do dano isquêmico direto, o uso do *bypass* cardiopulmonar, durante a cirurgia cardíaca, pode desencadear dano inflamatório e comprometimento funcional dos rins<sup>33</sup>. Além disso, situações cirúrgicas em que há uso de CEC, implante de prótese valvular, ou reação transfusional, podem desencadear hemoglobinúria com seus efeitos tóxicos sobre as células tubulares, já que a hemólise de apenas 100mL de hemácias é suficiente para causar LRA<sup>34</sup>.

## FATORES DE RISCO PARA LRA EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA

1. **Idade** – estudos têm demonstrado que os pacientes com LRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca são mais novos e apresentam peso mais baixo<sup>16,21,23,24,35,36</sup>. Recém-nascidos e lactentes apresentam características fisiológicas que lhes conferem risco especial para o desenvolvimento de nefropatia, principalmente de ordem vasomotora<sup>13,37,38</sup>. Sabe-se que em crianças menores de 1 ano há baixo FSR, o qual representa uma fração do DC significativamente menor do que em adultos e crianças maiores, além de uma resistência renovascular alta. Após o nascimento, a perda do fluxo sanguíneo placentário é seguida de aumento progressivo do FSR e da fração do DC. Ajustes fisiológicos permitirão que níveis de adulto sejam atingidos por volta dos 2 anos de idade<sup>13,37,39</sup>. Todos estes fatores são responsáveis pela alta dependência dos rins dessas crianças ao sistema renina-angiotensina e, consequentemente, pela maior sensibilidade às situações de hipotensão e isquemia<sup>22</sup>. Este dado foi constatado na série estudada no HIJG, cujos pacientes expostos à doença eram mais novos do que os pacientes que não desenvolveram LRA: 16 meses (DP = 34,13; mediana 6) *vs.* 66,24 meses (DP = 51,33; mediana 57) ( $p < 0,001$ ). A média de peso também foi menor no grupo exposto: 8,36kg (DP = 10,94; mediana 5) *vs.* 19,04kg (DP = 13,62, mediana 15kg). Zappitelli *et al*<sup>16</sup> de-

monstraram que pacientes com LRA são mais novos, encontrando média de 1,1 *vs.* 4,9 anos, respectivamente, para o grupo exposto e o grupo não exposto à LRA, e apresentam peso mais baixo. Para Sethi *et al*<sup>36</sup>, lesão renal aguda (LRC) também foi mais presente nos mais novos, especialmente nos menores de 12 meses e com peso menor que 10kg, com *odds ratio* de 50,7 e de 8,7, respectivamente. Pedersen *et al*<sup>24</sup>, em publicação de 2007, demonstraram menor idade como fator de risco independente para falência renal aguda com necessidade de diálise, e que o baixo peso está associado a aumento do risco de disfunção renal com necessidade de diálise.

2. **Diagnóstico de síndrome genética** – a prevalência da associação com outras comorbidades e malformações, além do comprometimento imunológico inerente às síndromes genéticas, confere-lhes risco especial ao desenvolvimento de LRA.

3. **Uso de circulação extracorporeal** – fisiologicamente, os tecidos são perfundidos por uma pressão criada pelo fluxo pulsátil; durante a CEC o fluxo sanguíneo gerado é contínuo, não pulsátil, o que altera a resistência arterial, e resulta em diminuição da pressão de perfusão, deixando as células tubulares renais vulneráveis à isquemia. Não se sabe o quanto essa alteração afeta a função renal em crianças, mas é provável que a CEC por si só induza disfunção da perfusão renal, como mostram os estudos associando a duração de CEC e risco de LRA em crianças<sup>16,18,19,21,24,40,41</sup>. Sabe-se ainda que as crianças submetidas à CEC desenvolvem síndrome de resposta inflamatória sistêmica, que ativa a resposta imune e leva à inflamação do interstício renal, o que corrobora para o risco de LRA. Em razão do papel marcante que a CEC exerce no período trans e pós-operatório de cirurgia cardíaca, algumas pesquisas foram desenvolvidas recentemente. Dentre estas merecem destaque aquelas que estudam CEC como fator de risco para LRA e as que estudam a influência do tempo de exposição a essa modalidade de circulação. Estudos com crianças, como mostraram Zappitelli *et al*<sup>16</sup>, Székely *et al*<sup>18</sup>, Manrique *et al*<sup>19</sup>, concluíram que há maior incidência de LRA em pacientes expostos a maior tempo de CEC. Pedersen *et al*<sup>24</sup> e Sethi *et al*<sup>36</sup> observaram que duração maior que 90 minutos é fator de risco independente para falência renal aguda após cirurgia cardíaca. O estudo realizado na UTI do HIJG, em 2010, mostrou que pacientes com LRA foram submetidos a tempo médio de CEC maior que os pacientes que não desenvolveram a doença: 73 minutos (DP = 32; mediana 65) *vs.* 53 (DP = 38, mediana 39) ( $p < 0,001$ ), e que, quando comparadas às classe evolutivas de LRA (classes R, I e F), as médias de tempo de CEC mostraram-se progressivamente maiores ( $p < 0,001$ ). Ao se estabelecer um ponto de corte para CEC de 70 minutos, os pacientes expostos a 70 minutos ou mais apresentaram incidência de LRA significativamente maior do que os pacientes expostos a tempo de CEC inferior a 70 minutos<sup>32</sup>.



4. Complexidade da doença cardíaca e da cirurgia.
5. Ocorrência de parada circulatória.
6. Baixo débito cardíaco pós-operatório.
7. Uso de adrenalina e isoprenalina no pós-operatório.
8. Uso de ventilação mecânica.
9. Administração de drogas nefrotóxicas.
10. Infecção e sepse.

O estudo de LRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca realizado em 2010 na UTI do HIJG evidenciou que pacientes expostos a fatores de pior prognóstico – diagnóstico de síndrome genética; presença de hipotensão, de infecção e de sepse; uso de ventilação mecânica, administração de drogas nefrotóxicas e necessidade de drogas vasoativas – mostraram maior incidência de LRA em relação aos pacientes que não apresentaram essas variáveis<sup>32</sup>. Da mesma forma, Zappitelli *et al*<sup>16</sup> e Sethi *et al*<sup>36</sup> demonstraram por meio de análise de regressão que esses fatores aumentam o risco para o desenvolvimento de LRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca em crianças, além de outros estudos reproduzidos em população pediátrica em UTI<sup>26</sup>.

### CLASSIFICAÇÃO DE LRA EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA

O comprometimento da função dos rins após a cirurgia cardíaca possui duas formas de apresentação clínica, as quais são classificadas em LRA do tipo I e LRA do tipo II.

1. **LRA tipo I** – ocorre no pós-operatório imediato, é caracterizada por insuficiência cardíaca decorrente da disfunção aguda do miocárdio, frequentemente com baixo débito cardíaco, oligúria e balanço hídrico muito positivo. Nesse caso, a disfunção é causada por isquemia global, necrose ou infarto miocárdico no período intraoperatório; correção incompleta da anormalidade cardíaca congênita; arritmias; alterações da pré e pós-carga; contratilidade ou complacência miocárdica reduzida. A vasoconstrição periférica, retenção hidrossalina, edema intenso, resistência à terapia diurética convencional e hipervolemia estariam associados ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Além disso, a retenção hídrica é intensificada por aumento dos níveis de hormônio antidiurético (HAD) e aldosterona, normalmente elevados neste período como parte da resposta fisiológica ao traumatismo cirúrgico. O baixo débito cardíaco induz LRA por hipoperfusão renal, isquemia, desencadeando necrose tubular aguda. Outra causa não menos importante de LRA do tipo I é a hemólise deflagrada por CEC, prótese valvular ou reação transfusional. A fisiopatologia da LRA por hemoglobinúria está associada a alterações no pigmento heme quando em contato com a urina ácida. A hemoglobina dissocia-se em ferri-hemato (hematina) em pH < 5,6. Há evidências que a hematina é um pigmento tóxico e se houver depleção de volume pode predispor à LRA pigmento-induzida<sup>34</sup>.

2. **LRA tipo II** – geralmente ocorre após uma semana da intervenção cirúrgica. Os fatores desencadeantes são: infecções, sepse, choque séptico, uso de drogas nefrotóxicas, disfunção de múltiplos órgãos e sistemas<sup>20,23</sup>.

### DIAGNÓSTICO

Nos pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, na qual há alta incidência de LRA, torna-se imperativa a identificação de fatores de risco. Recomenda-se monitorização diária da função renal com aplicabilidade do PRIFLE, a fim de reconhecer e tratar precocemente a disfunção. Conforme relatado anteriormente, alterações precoces na função renal, medidas por meio de pequenas variações nos níveis séricos de creatinina, podem refletir insultos renais significantes e associar-se a altas taxas de morbidade e mortalidade<sup>42-45</sup>. Isto ocorre porque a concentração de creatinina é considerada, por muitos autores, um marcador pouco sensível e tardio do comprometimento da função renal. Diante desse contexto, importantes biomarcadores que permitem o diagnóstico ainda mais precoce de LRA têm sido alvo de estudos na comunidade científica.

### BIOMARCADORES

Entre os principais biomarcadores estudados, destacam-se os níveis séricos e urinários da lipocalina neutrofil gelatinase associada (NGAL), a interleucina-18 (IL-18), a molécula-1 de lesão renal (KIM-1) e a cistatina C sérica<sup>42,46</sup>. A NGAL apresenta expressão significativa após isquemia renal. Seus níveis séricos e urinários estão elevados em modelos humanos de LRA, incluindo recém-nascidos (RN) em pós-operatório de cirurgia com *bypass* cardiopulmonar, assim como em populações pediátricas gravemente enfermas<sup>35,46,47</sup>. Níveis de IL-18 estão elevados em adultos com LRA isquêmica, em RN com LRA após *bypass* cardiopulmonar e em crianças com LRA sem sepse, mas não em crianças com sepse e LRA. Este fato (IL-18 não estar elevada em crianças com LRA e sepse) justifica a necessidade de que os novos biomarcadores sejam testados em diferentes populações e diferentes situações clínicas<sup>46,47</sup>. Em relação à KIM-1, a vantagem é que sua expressão se limita a doença ou comprometimento renal e não há descrição de outras fontes sistêmicas. No entanto, seus níveis podem ser influenciados por nefrotoxinas e por nefropatias diversas<sup>47</sup>. A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular produzida de modo, relativamente, constante por todas as células nucleadas, eliminada da circulação apenas por filtração glomerular, totalmente reabsorvida e não secretada pelas células tubulares. Tem sido apresentada em diversos estudos como um marcador mais sensível da função renal que a creatinina<sup>47-49</sup>. Zappitelli<sup>48</sup> afirma, em uma revisão recente, que, em estudos em pós-operatório de cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar (em adultos e crianças), a cistatina C pode elevar-se 1 a 2 dias antes do aumento da creatinina nos pacientes com LRA. No período



do neonatal, Armangil *et al*<sup>50</sup> afirmam que, como a cistatina C não atravessa a placenta, seus valores nos recém-nascidos refletem apenas a RFG desses e não o RFG da mãe, como ocorre com a creatinina. Apesar destas considerações, no entanto, há limitações em relação à dosagem de cistatina C que devem ser registradas e que incluem os custos elevados e o fato de não estarem facilmente disponíveis. Há também opiniões controversas sobre possíveis fatores a influenciar seus níveis. Andersen *et al*<sup>50</sup> afirmam, também, que, a sensibilidade da cistatina C para detectar a redução do RFG parece ser superior à da creatinina, especialmente em crianças com massa muscular pequena. Há, no entanto, necessidade de novos estudos para avaliar a influência dos níveis de proteína C-reativa, do uso de corticoide, de disfunção de tireoide e diabetes descompensado na dosagem da cistatina C. Obviamente, a sensibilidade e a especificidade destes biomarcadores deverão ser validadas em estudos clínicos multicêntricos. De qualquer forma, a disponibilidade de um painel de biomarcadores revolucionará os cuidados de pacientes gravemente enfermos, porque, ao permitirem o diagnóstico da LRA em poucas horas após a ocorrência do insulto, garantirão uma abordagem diferenciada.

## TRATAMENTO

Com base nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da LRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca, as condutas terapêuticas devem ser baseadas no tripé: estabilização hemodinâmica e cardíaca para reversão de doenças associadas e prevenção de agravos; tratamento precoce e agressivo ao primeiro sinal de disfunção renal e manutenção da homeostase. No primeiro item, estabilização hemodinâmica e reversão de doenças associadas, a prioridade deve ser reverter o edema intersticial e obter balanço hídrico negativo. Além de identificar situações de hemólise (transfusão sanguínea incompatível, circulação extracorporeal prolongada) que podem causar hemoglobinúria e situações de rhabdomiólise. O tratamento convencional nas situações de hipovolemia em pós-operatório inclui restrição hídrica concomitantemente ao combate da síndrome de baixo débito, a qual ocorre com frequência em pacientes pediátricos no pós-operatório de cirurgia cardíaca<sup>51</sup>, e a prevenção de agravos por meio do tratamento farmacológico (com inotrópicos, vasopressores, vasodilatadores e diuréticos) sempre que necessário. Buscando equilíbrio entre contratilidade (função miocárdica), oxigenação sanguínea (leia-se fluxo pulmonar) e perfusão sistêmica (rins, fígado, trato gastrointestinal), recomenda-se observação clínica estrita e modificação da infusão de drogas se houver sinais de hipofluxo pulmonar/hipoperfusão sistêmica<sup>51</sup>. Os fatores de risco, tais como hipoxemia, isquemia, uso de agentes que interfiram com a hemodinâmica renal ou que sejam nefrotóxicos, devem ser excluídos. Aqui cabe ressaltar que os rins estão particularmente expostos à agressão tóxica porque recebem 25% do débito cardíaco

e também porque um grande número de substâncias é transportado através do epitélio tubular e se concentra no seu interstício<sup>52</sup>. Este fato resulta em alta vulnerabilidade aos efeitos tóxicos de diversas substâncias, especialmente em situações adversas. Nas situações nas quais não seja possível descontinuar ou evitar o uso de substâncias nefrotóxicas, deve-se adequá-las ao *clearance* de creatinina ou, nos pacientes em terapia renal substitutiva, à sua capacidade de ser dialisada<sup>53,54</sup>. As drogas que merecem especial atenção são: os aminoglicosídeos, a anfotericina B, a vancomicina, os contrastes radiológicos, os anti-inflamatórios não hormonais, os inibidores da enzima de conversão, os bloqueadores de receptores de angiotensina II e a indometacina, entre outras<sup>55</sup>. Os pacientes com LRA causada por hemólise devem receber uma abordagem diferenciada. A fisiopatologia da LRA ocorre por dissociação da hemoglobina em hematina – pigmento nefrotóxico. Em urina ácida (pH < 5,6), a terapêutica deve ser baseada em alcalinização urinária com infusões de bicarbonato, a fim de manter pH > 7,0 e aumentar o fluxo urinário (hidratação e diurético), e na prevenção de outras injúrias que podem ocorrer se houver isquemia, anoxia ou administração concomitante de agentes nefrotóxicos.

## RESTRIÇÃO HÍDRICA

A restrição hídrica deve ser feita com 300 a 400mL/m<sup>2</sup> de superfície corporal/dia + diurese de 24h + perdas anormais. Isto nem sempre é fácil, mesmo em um paciente sem oligúria e ainda mais difícil, em um paciente com oligo/anúria, porque os pacientes gravemente enfermos habitualmente necessitam de múltiplas linhas venosas para a administração de drogas. Em relação ao suporte nutricional, uma vez que a desnutrição pode causar não só perda de massa corporal, mas também disfunção orgânica e imunológica, o consenso atual é de que, havendo dificuldade para a manutenção do balanço hídrico e adequação nutricional, institua-se terapia renal substitutiva para sua adequação<sup>56</sup>.

## COMBATE À SÍNDROME DE BAIXO DÉBITO

Quanto ao débito cardíaco, deve-se buscar adequá-lo a partir de dados de monitorização hemodinâmica e, para isso podem-se usar aminas vasoativas, inotrópicos, vasopressores e/ou vasodilatadores<sup>57</sup>. Os níveis de pré-carga, pós-carga e contratilidade miocárdica são de importância crítica para manter o débito cardíaco adequado e envolvem: correção de disritmias, melhora da volemia, melhora da contratilidade com drogas inotrópicas, diminuição da pós-carga sistêmica e do ventrículo direito usando vasodilatadores e óxido nítrico inalado<sup>33</sup>.

## DOPAMINA

O uso de dopamina (estimulante não seletivo de receptores dopa 1 e 2) em dose dopaminérgica foi amplamente difundido nas duas últimas décadas para prevenir e reduzir a incidência, a gravidade da LRA e a necessidade de diálise peritoneal. No entanto, embora seus efeitos

sobre a função renal estejam bem documentados e incluem melhora do FSR, através da ativação de receptores dopaminérgicos nos vasos renais, aumento do RFG, e da excreção de sódio e água (por inibir a reabsorção de sódio no túbulo proximal, no interstício medular, na porção ascendente da alça de Henle e na porção cortical do túbulo coletor) e, além disso, maior liberação de prostaglandina E<sub>2</sub> que produz vasodilatação medular e inibição do consumo de oxigênio pelas células tubulares<sup>57</sup>, sabe-se que ela pode, também, provocar arritmias, aumento do *shunt* pulmonar e comprometer a função dos linfócitos T. Sendo assim, de acordo com os dados de várias meta-análises, seu uso para prevenir e tratar LRA não se aplica com base nas evidências clínicas atuais<sup>57,58</sup>. Neste contexto, surgiram, recentemente, estudos sobre o uso de fenoldopam, um agonista seletivo de receptor dopaminérgico-1, que foi aprovado para uso de curto prazo em hipertensão grave<sup>59,60</sup>. Estudos em animais têm demonstrado que os efeitos do fenoldopam na hemodinâmica renal podem melhorar a perfusão renal, o fluxo urinário e a excreção de sódio e potássio com potencial para preservar a função renal<sup>60</sup>. No entanto, há necessidade de estudos controlados para avaliar o uso potencial destes agonistas dopa-1 seletivos, sua eficácia e segurança na IRA.

## FUROSEMIDA

Diuréticos de alça, como a furosemida, são claramente ineficazes quando há LRA estabelecida, porém, questiona-se se eles podem exercer efeito protetor se administrados antes da lesão renal. A furosemida inibe a reabsorção de sódio na porção ascendente espessa da alça de Henle e, assim, induz a diminuição do consumo de oxigênio tubular e melhora a tolerância renal à hipóxia. Além disso, nos pacientes que respondam com diurese, facilita o manuseio hídrico e da hipercalemia e é, particularmente, importante nos casos de hemoglobinúria por diminuir o risco de obstrução tubular por aumentar o fluxo nesta região do néfron. No entanto, nos últimos anos, estudos em adultos têm demonstrando que o uso de furosemida se associa a aumento na taxa de mortalidade<sup>61,62</sup>. Um estudo de coorte mais recente, envolvendo 50 centros em mais de 20 países com mais de 1.700 pacientes, demonstrou que os diuréticos não aumentam a taxa de mortalidade, mas também não resultam em efeito benéfico ao paciente<sup>62</sup>. Assim, ainda que existam dúvidas sobre seu uso e sobre o momento do início da sua administração, sobre sua ação em relação à gravidade da LRA e dos pacientes, reconhece-se a necessidade de estudos na população pediátrica para melhor definir sua indicação, vantagens e desvantagens. Na prática, a maioria dos nefrologistas considera que seu uso se justifica nos pacientes hipervolêmicos que respondam com diurese por facilitar o manuseio hidreletrolítico e o suporte nutricional<sup>63</sup>. As principais desvantagens são risco de ototoxicidade, nefrite intersticial e depleção de volume que pode agravar a LRA, principalmente se administrado em associação com nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos e

a vancomicina<sup>53,55,64,65</sup>. Em relação ao modo de administração, nos últimos anos, estudos têm apontado para a vantagem da administração contínua, uma vez que a administração em bolo provoca maior estimulação neuro-humoral e maior ototoxicidade quando comparada com a administração contínua. A preferência, portanto, tem sido a administração contínua em baixas doses, visando à maior diurese e à menor ototoxicidade. Outro ponto abordado em relação à furosemida é a chamada resistência diurética, que pode ser suspeitada quando, diante do uso prolongado, ocorre redução da resposta diurética sem agravamento da função renal, sem desequilíbrio da homeostase hídrica ou cardiovascular. Esta condição está relacionada com hipertrofia das células do túbulo distal devido à alta oferta de sódio por inibição do mecanismo de contracorrente. O tratamento pode ser realizado com administração concomitante de hidroclorotiazida que atua no túbulo distal<sup>66-68</sup>.

No segundo item, o tratamento precoce e agressivo ao primeiro sinal de disfunção renal é fundamental por minimizar o dano funcional da massa renal restante e também por auxiliar na reversão do dano renal já existente. Como os sinais e sintomas da LRA são, na maioria das vezes, inespecíficos, há necessidade que o clínico apresente alto grau de suspeita diante dos pacientes de risco e que se lembre que, embora a oligúria, quando presente, funcione como um alerta para a possibilidade de LRA, ela nem sempre está presente<sup>53,54</sup>. Assim, a avaliação laboratorial regular torna-se necessária para o diagnóstico precoce da LRA e deve incluir dosagens séricas de ureia, creatinina, eletrólitos, gasometria, hemograma e urinalise. Entre os índices urinários, destaca-se a fração excretora de sódio, e entre os exames de imagem, a ultrassonografia<sup>54,64</sup>.

O terceiro item, manutenção da homeostase, deve incluir as medidas de suporte às necessidades do paciente<sup>53</sup>. Neste contexto, pode-se usar tanto o tratamento conservador quanto a TRS, que inclui, entre as suas possibilidades, as técnicas-padrão de diálise (diálise peritoneal e hemodiálise intermitente) e as terapias contínuas (hemofiltração, hemodiafiltração, hemodiálise prolongada).

## TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

Embora se questione quando e como dialisar os pacientes com LRA, existe um consenso de que a terapia dialítica deve ser iniciada o mais precocemente possível, ao primeiro sinal de sua necessidade. Esta indicação é reforçada por evidências de que a prevenção do acúmulo de fluido está associada com elevação da sobrevivência de pacientes críticos<sup>69</sup>. Em pós-operatório de cirurgia cardíaca em um estudo, publicado em 2006, Alkan *et al*<sup>70</sup> preconizam o uso profilático de diálise peritoneal (DP) em pacientes de risco em pós-operatório de cirurgia cardíaca. De um total de 756 recém-nascidos e lactentes submetidos à cirurgia cardíaca, 24% dos casos (186) foram submetidos à diálise peritoneal. Esses pacientes foram selecionados e chamados pacientes de risco, segundo os critérios: necessidade de ventilação mecânica no período perioperatório, CEC prolongada, disfunção renal pré-

operatória e crises hipertensivas. Dos 186 pacientes, 23 (12,3%) tinham LRA e 4 deles evoluíram para óbito<sup>70</sup>. Os autores concluíram que a DP profilática foi efetiva em prover balanço hídrico negativo em pós-operatório de cirurgia cardíaca e influenciou positivamente a sobrevivência desses pacientes. Desde então, as vantagens da DP no manuseio hídrico em pós-operatório de cirurgia cardíaca têm sido demonstradas em diversos estudos por ser um método alternativo de suporte renal que permite que se obtenha estabilidade hemodinâmica, além de ser usado com segurança em pacientes críticos e não necessitar de acesso vascular e anticoagulação. A DP mimetiza a função renal por permitir *clearance* de solutos e ultrafiltração (UF) lentos<sup>71</sup>. No entanto, em alguns pacientes, esta lentidão pode ser desvantajosa principalmente nas situações de hipervolemia grave nas quais há necessidade de UF mais rápida ou nas situações de hipercalemia grave ou intoxicações quando há necessidade de um *clearance* de solutos mais rápido e pode ser necessário optar por outros métodos de TRS que serão descritos a seguir.<sup>72-74</sup>

Outro ponto de debates recentes é o potencial efeito benéfico da DP em remover mediadores inflamatórios, conforme demonstrado pela medida de citocinas pró-inflamatórias no líquido peritoneal após *by pass* CP em RN que poderia resultar em influência renoprotetiva devido à remoção de citocinas pró-inflamatórias<sup>70</sup>.

Há, contudo, as contraindicações da diálise peritoneal, que incluem defeitos da parede abdominal, tais como infecções e queimaduras, perfuração das alças intestinais, bridas ou aderências, ressecção recente, drenos/estomias. Nestes pacientes pode ser necessário recomendar hemodiálise intermitente ou métodos contínuos, hemodiálise lenta, hemofiltração, hemodiafiltração<sup>75</sup>. A hemodiálise intermitente apresenta como vantagem a possibilidade de correção rápida das anormalidades metabólicas (hiperamoniemia) e também da hipervolemia. No entanto, as desvantagens incluem: acesso/heparinização, água altamente purificada<sup>71</sup>. Os métodos contínuos surgem, então, como a segunda opção, pois permitem a retirada contínua de solutos e UF plasmática contínua com menor incidência de hipotensão, melhor tolerância cardiovascular e possibilidade de adequação do suporte nutricional. As dificuldades incluem necessidade de acesso venoso central que permita fluxo sanguíneo adequado e heparinização. Além disso, em RN/lactentes o grande volume do circuito extracorporeal (dialisador e linhas) faz com que seja necessário o uso *prime* antes do início do procedimento, sempre que este volume ultrapassar 10% da volemia do paciente. E há ainda a complexidade tecnológica e o alto custo<sup>71</sup>.

Para encerrar, cabe destacar que a remoção de líquidos no pós-operatório de cirurgia cardíaca pode ser facilitada por remoção de líquidos no intraoperatório a partir da UF convencional ou UF modificada após *bypass* CP que permite remover de modo altamente eficiente o excesso de água corporal total com melhora significativa na hemodinâmica e marcada redução na perda sanguínea no pós-operatório<sup>70,76</sup>.

A LRA é um problema comum em crianças criticamente enfermas, ocorrendo geralmente na primeira semana após a admissão em UTI pediátrica<sup>14</sup>, sendo responsável por um aumento significativo da morbidade e mortalidade nesses setores, e reconhecida pelo impacto no prognóstico dos pacientes admitidos na UTI<sup>14,77,78</sup>. Associada à evolução reservada, a LRA tem apresentado uma incidência aumentada na população pediátrica, infantil e de recém-nascidos, em razão da melhoria do manejo de doenças que antes seriam potencialmente fatais<sup>28</sup>. Nos pacientes com LRA submetidos à cirurgia cardíaca, os estudos que utilizam os critérios de RIFLE, tanto em adultos quanto em crianças, têm validado uma associação estatisticamente significativa entre a taxa de mortalidade e o tempo de internação (tanto em UTI quanto hospitalar) e a presença de LRA<sup>22,16,27</sup>.

Indicadores de gravidade de doença definidos por índices prognósticos são importantes para um manejo adequado desses pacientes em UTI. Em UTI pediátrica, são dois os índices mais utilizados: *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM) e *Pediatric Index of Mortality II* (PIM II), os quais se baseiam em variáveis fisiológicas da admissão e das primeiras horas de evolução do paciente<sup>26</sup>. Nas crianças submetidas à cirurgia cardíaca, percebe-se que a maioria dos estudos publicados utiliza um escore cirúrgico para prever a gravidade da doença congênita dos pacientes, bem como o prognóstico em seu pós-operatório. Trata-se do *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery* (RACHS-1), também chamado de escore de Jenkins, desenvolvido por equipe de cardiologistas e cirurgiões pediátricos *experts* de instituições dos Estados Unidos como um método de ajuste de risco para mortalidade precoce para todas as formas de cirurgia cardíaca congênita para permitir comparações de mortalidade intra-hospitalar entre diferentes centros de cardiologia. Este índice é dividido em seis categorias, as quais estão apresentadas no quadro 56.1, sendo que as lesões mais complexas e as cirurgias nos primeiros 30 dias de vida tem um escore maior. O aumento nas categorias associadas à maior taxa de mortalidade<sup>16,79</sup>.

Em relação ao tempo de internação, tanto em UTI quanto hospitalar, a influência marcante da LRA está descrita em grande parte da literatura, abordando pós-operatório de cirurgia cardíaca<sup>6,22,24,27,36,80,81</sup>. Zappitelli *et al*<sup>16</sup>, em estudo com 390 crianças em pós-operatório de cirurgia cardíaca, não só demonstraram que as crianças expostas à LRA tendem a ter um período de internação em UTI e hospitalar significativamente maior, como também constataram que ela era fator independentemente associado à maior permanência de internação, mesmo quando ajustada para idade, sexo, CEC, eCCI basal, RACHS-1 e na presença de vasopressores ( $p < 0,05$ ). Skippen *et al*<sup>22</sup>, utilizando o RIFLE, também observaram estatística significativa ao comparar as médias de tempo de internação em UTI, com média de 12,10 dias *vs.* 4,3 dias, respectivamente, dos pacientes com LRA e dos sem LRA, semelhantes às encontradas no presente estudo. Na



Quadro 56.1 – Descrição do escore de RACHS-1.

<p><b>CATEGORIA DE RISCO 1</b>            Operação para comunicação interatrial (incluindo os tipos <i>ostiumsecundum</i>, seio venoso e forame oval)            Aortopexia            Operação para persistência de canal arterial (idade &gt; 30 dias)            Operação de coarctação de aorta (idade &gt; 30 dias)            Operação para drenagem anômala parcial de veias pulmonares</p>	<p>Correção de dupla via de saída de ventrículo direito com ou sem correção de obstrução em ventrículo direito            Procedimento de Fontan            Correção de defeito do septo atrioventricular total ou transicional com ou sem troca de valva atrioventricular            Bandagem de artéria pulmonar            Correção de tetralogia de Fallot com atresia pulmonar            Correção de <i>cor triatriatum</i>            Anastomose sistemicopulmonar            Operação de Jatene            Operação de inversão atrial            Reimplante de artéria pulmonar anômala            Anuloplastia            Operação de coarctação de aorta associada ao fechamento de comunicação interventricular            Excisão de tumor cardíaco</p>
<p><b>CATEGORIA DE RISCO 2</b>            Valvoplastia ou valvotomia aórtica (idade &gt; 30 dias)            Ressecção de estenose subaórtica            Valvoplastia ou valvotomia pulmonar            Infundibulecomia de ventrículo direito            Ampliação do trato de saída pulmonar            Correção de fístula coronariana            Operação de comunicação interatrial e interventricular            Operação de comunicação interatrial tipo <i>ostium primum</i>            Operação de comunicação interventricular            Operação de comunicação interventricular e valvotomia ou ressecção infundibular pulmonar            Operação de comunicação interventricular e remoção de bandagem de artéria pulmonar            Correção de defeito septal inespecífico            Correção total de tetralogia de Fallot</p>	<p><b>CATEGORIA DE RISCO 4</b>            Valvotomia ou valvoplastia aórtica (idade &lt; 30 dias)            Procedimento de Konno            Operação de aumento de defeito do septo ventricular em ventrículo único complexo            Operação de drenagem anômala total de veias pulmonares (idade &lt; 30 dias)            Septectomia atrial            Operação de Rastelli            Operação de inversão atrial com fechamento de defeito septal ventricular            Operação de inversão atrial com correção de estenose subpulmonar            Operação de Jatene com remoção de bandagem arterial pulmonar            Operação de Jatene com fechamento de defeito do septo interventricular            Operação de Jatene com correção de estenose subpulmonar            Correção de <i>truncus arteriosus</i>            Correção de interrupção ou hipoplasia de arco aórtico sem correção de defeito de septo interventricular            Correção de interrupção ou hipoplasia de arco aórtico com correção de defeito de septo interventricular            Correção de arco transverso            Unifocalização para tetralogia de Fallot e atresia pulmonar            Operação de inversão atrial associada à operação de Jatene (<i>double switch</i>)</p>
<p>Operação de drenagem anômala total de veias pulmonares (idade &gt; 30 dias)            Operação de Glenn            Operação de anel vascular            Operação de janela aortopulmonar            Operação de coarctação de aorta (idade &gt; 30 dias)            Operação de estenose de artéria pulmonar            Transecção de artéria pulmonar            Fechamento de átrio comum            Correção de <i>shunt</i> entre ventrículo esquerdo e átrio direito</p>	<p><b>CATEGORIA DE RISCO 5</b>            Reposicionamento de valva tricúspide para anomalia de Ebstein em recém-nascido (&lt; 30 dias)            Operação de <i>truncus arteriosus</i> e interrupção de arco aórtico</p>
<p><b>CATEGORIA DE RISCO 3</b>            Troca de valva aórtica            Procedimento de Ross            Ampliação da via de saída do ventrículo esquerdo com <i>patch</i>            Ventriculomiotomia            Aortoplastia            Valvotomia ou valvoplastia mitral            Troca de valva mitral            Valvectomia tricúspide            Valvotomia ou valvoplastia tricúspide            Reposicionamento de valva tricúspide na anomalia de Ebstein (idade &gt; 30 dias)            Correção de artéria coronariana anômala sem túnel intrapulmonar            Correção de artéria coronariana anômala com túnel intrapulmonar            Fechamento de valva semilunar aórtica ou pulmonar            Conduto do ventrículo direito para artéria pulmonar            Conduto do ventrículo esquerdo para artéria pulmonar</p>	<p><b>CATEGORIA DE RISCO 6</b>            Estágio 1 da cirurgia de Norwood            Estágio 1 de cirurgias para a correção de condições não hipoplásticas da síndrome de coração esquerdo            Operação de Damus-Kaye-Stansel</p>

análise de Sethi *et al*<sup>36</sup>, a média de dias em UTI foi um pouco menor: de 5,8 dias *vs.* 1,7 dia respectivamente, para o grupo com insuficiência e para o sem insuficiência renal aguda. Pagowska-Klimek *et al*<sup>80</sup> e Sethi *et al*<sup>36</sup>, em estudos recentes, publicados em 2011, também constatarem essa associação; o primeiro vai mais além, por demonstrar que o tempo de internação em UTI aumenta em três dias quando há lesão renal aguda e conclui, ainda, que pacientes com essa doença que requerem terapia dialítica, com hipertensão pulmonar ou com necessidade de reoperação ou disfunção miocárdica, apresentam risco de permanecerem em UTI por mais que 14 dias. Apesar de esses dois estudos não utilizarem o pRIFLE como parâmetro, eles podem ser considerados, uma vez que, além de mostrarem significância estatística, usam o critério do AKIN, o qual foi formulado a partir do RIFLE para antecipar a detecção de LRA, ou seja, com boa sensibilidade. No serviço do HIJG, constatou-se que, comparando o grupo que não desenvolveu LRA e o grupo que desenvolveu LRA quanto à média de tempo de internação em UTI pediátrica, o primeiro apresentou média de 4 dias e o segundo teve maior média: de 12 dias, com significância estatística na análise. Ainda nessa série, o grupo que não desenvolveu LRA apresentou média de 16 dias de internação hospitalar *vs.* 31 dias no grupo exposto à LRA ( $p < 0,001$ ). O tempo de internação em relação às classes risco, lesão e falência renal foi de 27 dias, 29 dias e 40 dias, respectivamente ( $p < 0,001$ )<sup>32</sup>.

Em relação à mortalidade, estudos têm demonstrado enfaticamente maiores taxas de mortalidade em pacientes com algum grau LRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca e que a LRA é um fator de mortalidade independente<sup>11,13,16,22,23,25,27,36,82-84</sup>. Zappitelli *et al*<sup>16</sup> observaram mortalidade de 2,9% nos pacientes com LRA, e nenhum de seus pacientes não expostos à lesão foi a óbito. Pedersen *et al*<sup>24</sup> encontraram mortalidade semelhante ao do presente estudo (20% nas crianças com insuficiência e de 5% nos pacientes não expostos) e mostraram que houve associação importante como fator independente de prognóstico em crianças com baixo risco de morte (idade  $\geq 1$  ano, peso  $\geq 5$ kg, RACHS-1  $< 3$ ). Em trabalho publicado recentemente, Sethi *et al*<sup>42</sup> também encontraram maior mortalidade em pacientes com insuficiência renal, 64,3%, comparada com 0% entre os sem lesão renal ( $p < 0,001$ ). Na série estudada no HIJG, a mortalidade nas crianças com algum grau de lesão renal foi de 18,82%, e nos pacientes não expostos, de 4% ( $p < 0,001$ )<sup>32</sup>.

Ainda para reforçar a avaliação prognóstica, estudos<sup>16,22,24,25,36,40,41,80</sup> têm avaliado a associação entre escore de risco cirúrgico delineador de gravidade (RACHS-1) e suscetibilidade à LRA. Bennet *et al*<sup>41</sup> e Nguyen *et al*<sup>40</sup> demonstraram, prospectivamente, em seus estudos que, nos pacientes que desenvolveram lesão renal aguda, a complexidade da cirurgia foi significativamente maior pelo RACHS-1, com  $p < 0,001$  e  $p = 0,004$ , respectivamente. De forma equivalente, essa mesma associação foi encontrada por Pedersen *et al*<sup>24</sup>, que mostraram médias

de RACHS-1 maiores nas crianças com falência renal aguda com necessidade de diálise, sendo o escore considerado o fator de risco independente para lesão renal aguda.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mogami R. Formação da urina pelos rins: I. Filtração glomerular, fluxo sanguíneo renal e seus controles. In Guyton AC, Hall JE (eds). *Tratado de Fisiologia Médica*, 11<sup>th</sup> ed. Elsevier Editora Ltda.: Rio de Janeiro, 2006, pp 307-326.
2. Kellum JA. Acute Kidney Injury. *Crit Care Med* [Review]. 2008; 36: S141-S145.
3. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1685-1688.
4. Andreoli SP. Management of acute kidney injury in children: a guide for pediatricians. *Paediatr Drugs* 2008; 10: 379-390.
5. Andreoli SP. Acute Renal Failure. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 183-188.
6. Barletta GM, Bunchman TE. Acute renal failure in children and infants. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 499-504.
7. Kochi AC, Martins AS, Balbi AL *et al*. Preoperative risk factors for the development of acute renal failure in cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2007; 22: 33-40.
8. 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 (AQDI) Group. [Consensus Development Conference Guideline Practice Guideline Review]. *Crit Care* 2004; 8: 204-212.
9. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35: 1837-1843.
10. 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: 73-82.
11. 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.
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. Heringlake M, Knappe M, Vargas Hein O *et al*. Renal dysfunction according to the AQDI-RIFLE system and clinical practice patterns after cardiac surgery in Germany. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 645-654.
14. 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.
15. Plotz FB, Bouma AB, van Wijk JA *et al*. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1713-1717.
16. Zappitelli M, Bernier BL, Saczkowski RS *et al*. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int* 2009; 76: 885-892.
17. Duzova A, Balkaloglu A, Kalyoncu M *et al*. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1453-1461.
18. Székely A, Sápi E, Breuer T *et al*. Aprotinin and renal dysfunction after pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 2007; 18: 151-159.
19. Manrique A, Jooste EH, Kuch BA *et al*. The association of renal dysfunction and the use of aprotinin in patients undergoing congenital cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2009; 109: 45-52.
20. Romão Jr JE, Vidonho Jr AF, Noronha IL *et al*. Outcome of acute renal failure associated with cardiac surgery in infants. *Arq. Bras Cardiol* 2000; 75: 318-321.

21. Chan KL, Ip P, Chiu CS, Cheung YF. Peritoneal dialysis after surgery for congenital heart disease in infants on young children. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1443-1449.
22. Skippen PW, Krahn GE. Acute renal failure in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Resusc* 2005; 7: 286-291.
23. Nogueira E CE, Abensur H, Noronha IL *et al.* Insuficiência renal aguda após cirurgia cardíaca de crianças lactentes. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 120-125.
24. Pedersen KR, Povlsen JV, Christensen S *et al.* Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 1344-1349.
25. Pedersen KR, Hjortdal VE, Christensen S *et al.* Clinical outcome in children with acute renal failure treated with peritoneal dialysis after surgery for congenital heart disease. *Kidney Int Suppl* 2008; 108: S81-S86.
26. Pereira APA. *Lesão Renal Aguda Pediátrica Avaliada pelo pRIFLE como Fator Prognóstico em Unidade de Terapia Intensiva*. Trabalho de Conclusão de Curso. Florianópolis/UFSC, 2009.
27. Karkouti K, Wijeyundera DN, Yau TM *et al.* Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009; 119: 495-502.
28. Kolh P. Renal insufficiency after cardiac surgery: challenging clinical problem. *Eur Heart J* 2009; 30: 1824-1827.
29. Brancaccio G, Villa E, Girolami E *et al.* Inflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery and variable effect of the hemofiltration process. *Perfusion* 2005; 20: 263-268.
30. Chew MS, Brandslund I, Brix-Christensen V *et al.* Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: descriptive study. *Anesthesiology* 2001; 94: 745-753.
31. Loza R, Estremadoyro L, Loza C, Cieza J. Factors associated with mortality in acute renal failure (ARF) in children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 106-109.
32. Duarte VO. *Lesão Renal Aguda em Pacientes Pediátricos Pós-cirurgia Cardíaca: Fatores de Risco e Prognóstico*. Trabalho de Conclusão de Curso. Florianópolis/UFSC, 2011.
33. Golej J, Boigner H, Burda G *et al.* Peritoneal dialysis for continuing renal support after cardiac ECMO and hemofiltration. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 733-738.
34. Qian Q, Nath KA, Wu Y *et al.* Hemolysis and acute kidney failure. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 780-784.
35. Mishra J, Dent C, Tarabishi R *et al.* Neutropil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1232-1238.
36. Sethi SK, Goyal D, Yadav DK *et al.* Predictors of acute kidney injury post-cardiopulmonary bypass in children. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 529-534.
37. Bresolin NL, Freddi NA. Insuficiência renal aguda no período neonatal. In Cruz J, Cruz HMM, Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia 7*. Sarvier: São Paulo, 2002, pp 386-396.
38. Picca S, Ricci Z, Picardo S. Acute kidney injury in a infant after cardiopulmonary bypass. *Semin Nephrol* 2008; 28: 470-476.
39. Seikaly MG, Arant BS. Development of renal hemodynamics: glomerular filtrations and renal blood flow, in renal function and disease. In Bailie MD (ed) *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders: Philadelphia, 1992, pp 1-13.
40. Nguyen MT, Dent CL, Ross GF *et al.* Urinary aprotinin as a predictor of acute kidney injury after cardiac surgery in children receiving aprotinin therapy. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1317-1326.
41. Bennet M, Dent CL, Ma Q *et al.* Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 665-673.
42. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 253-263.
43. Mak RH. Acute kidney injury in children: the dawn of a new era. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2147-2149.
44. Rudd PT, Hughes EA, Placzek MM. Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life. *Arch Dis Child* 1983; 58: 212-215.
45. Van den Anker JN, de Groot R, Broerse HM. Assessment of glomerular filtration rate in preterm infants by serum creatinine; comparison with insulin clearance. *Pediatrics* 1995; 96: 1156-1158.
46. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 265-274.
47. Devarajan P. The future of pediatric acute kidney injury management – biomarkers. *Semin Nephrol* 2008; 28: 493-498.
48. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2008; 28: 436-446.
49. 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.
50. 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.
51. Wernovsky G, Wipij D, Jonas R *et al.* Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants: a comparison of low flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* 1995; 92: 2226-2235.
52. Lombardi R. IRA no paciente crítico. In Schor N, Boim MA, Santos OFP (eds). *Insuficiência Renal Aguda – Fisiopatologia Clínica e Tratamento*. Sarvier: São Paulo, 1997 pp 171-183.
53. Bresolin NL. Insuficiência renal aguda no período neonatal. *Arch Latin Nefr Ped* 2003; 3: 18-30.
54. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Medical progress: acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1448-1460.
55. Bagga A. Management of acute renal failure. *Indian J Pediatr* 1999; 66: 225-239.
56. Barletta GM, Bunchman TE. Acute renal failure in children and infants. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 499-504.
57. Lassnig A, Donner E, Grubhofer G *et al.* Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 97-104.
58. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1526-1531.
59. Singer I, Epstein M. Potential of dopamine A-1 agonists in the management of acute renal failure. *Am J Kid Dis* 1998; 31: 743-755.
60. Murphy MB, Murray C, Shorten GD. Fenoldopam – a selective peripheral dopamine-receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med* 2001; 22: 1548-1557.
61. Metha RL, Pascual MT, Soroco S. Diuretics, mortality, and non-recovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002; 288: 2547-2553.
62. Uchino S, Doig GS, Bellom R *et al.* Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32: 1669-1677.
63. Bigham MT, Hutson TK, Wheeler DS. Pharmacotherapy in the critically ill child with acute kidney injury. In Kiessling SG, Goebel J, Somers MJG (eds). *Pediatric Nephrology in the ICU*. Springer-Verlag: Berlin/Heidelberg, 2009, pp 99-114.
64. Bresolin NL, Perrone HC, Schor N. IRA no período neonatal. In: Schor N, Boim MA, Santos OFP (eds). *Insuficiência Renal Aguda – Fisiopatologia Clínica e Tratamento*, Sarvier: São Paulo, 1997, pp 235-244.
65. Flynn JT. Causes, management approaches, and outcome of acute renal failure in children. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10: 184-189.
66. Eades SK, Christensen ML. The clinical pharmacology of loop diuretics in the pediatric patient. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 603-616.
67. Chemtob S, Doray JL, Laudignon N *et al.* Alternating sequential dosing with furosemide and ethacrynic acid in drug tolerance in the newborn. *Am J Dis Child* 1989; 143: 850-854.
68. Segar JL, Robillard JE, Johnson KJ, Bell EF, Chemtob S. Addition of metolazone to overcome tolerance to furosemide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1992; 120: 966-973.
69. Tantaleán JA, León RJ, Santos AA, Sánchez E. Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 181-185.



70. Alkan T, Akçevin A, Türkoglu H *et al.* Postoperative prophylactic peritoneal dialysis in neonates and infants after complex congenital cardiac surgery. *ASAIO J* 2006; 52: 693-697.
71. Walters S, Porter C, Brophy PD. Dialysis and pediatric acute kidney injury: choice of renal support modality. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 37-48.
72. Hiroma T, Nakamura T, Tamura M *et al.* Continuous venovenous hemodiafiltration in neonatal onset hyperammonemia. *Am J Perinatol* 2002; 19: 221-224.
73. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders (proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders). *J Pediatr* 2001; 138: S30-S39.
74. McBryde KD, Kershaw DB, Bunchman TE *et al.* Renal replacement therapy in the treatment of confirmed or suspected inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 2006; 148: 770-778.
75. Luckritz KE, Symons JM. Renal replacement therapy in the ICU. In Kiessling SG, Goeble J, Somers MJG (eds). *Pediatric Nephrology in the ICU*. Springer-Verlag: Berlin/Heidelberg, 2009, pp 115-124.
76. Huang SC, Wu ET, Chen YS *et al.* Experience with extracorporeal life support in pediatric patients after cardiac surgery. *ASAIO J* 2005; 51: 517-521.
77. 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.
78. Hsu CW, Symons JM. Acute kidney injury: can we improve prognosis? *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2401-2412.
79. Jenkins K, Gauvreau K, Newburger J *et al.* Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 110-1118.
80. Pagowska-Klimek I, Pychynska-Pokorska M, Krajewski W, Moll JJ. Predictors of long intensive care unit stay following cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 179-184.
81. Brown KL, Ridout DA, Goldman AP *et al.* Risk factors for long intensive care unit stay after cardiopulmonary bypass in children. *Crit Care Med* 2003; 31: 28-33.
82. Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 968-972.
83. Taniguchi E, Oliveira, PM, Martins, AS. Insuficiência renal aguda no pós-operatório de cirurgia cardíaca. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 258-263.
84. Baskin E, Saygili A, Harmanci K *et al.* Acute renal failure and mortality after open-heart surgery in infants. *Ren Fail* 2005; 27: 557-560.

ATUALIZ  
**SEÇÃO 10** LITÍASE:  
NOVOS CONCEITOS

**Litíase Renal**



## ATUALIZAÇÃO EM UROLITÍASE: NOVOS CONCEITOS

Jose Augusto Meneses da Silva



### INTRODUÇÃO

A prevalência de nefrolitíase no mundo contemporâneo é alta, sendo descrita como situada entre 5 e 13%<sup>1,2</sup>. Aproximadamente 12% da população mundial formará pelo menos um cálculo renal ao longo de sua vida. No passado havia forte predomínio no gênero masculino. Atualmente, esta diferença não é mais tão marcante<sup>3-5</sup>. A faixa etária mais acometida está entre 20 e 50 anos de idade<sup>6</sup>. Existe uma prevalência aumentada desta doença em regiões geográficas quentes e áridas. Outro dado importante é o alto índice de recorrência, sendo que, em geral, um ano após o primeiro episódio de litíase 15% dos pacientes irão apresentar novos cálculos; em 5 anos a recorrência pode chegar a 35-40% e no final de 10 anos este índice pode ser de até 50%<sup>7-12</sup>. A morbidade é outro fato importante, pois 30% dos pacientes requerem hospitalização e 10 a 15% necessitarão de algum procedimento médico para a retirada do cálculo. Por estas razões, o conhecimento e o tratamento dos principais fatores etiológicos da nefrolitíase tornam-se de fundamental importância<sup>13,14</sup>.

### PATOGÊNESE

A formação de cálculo renal é um caso típico de biomineralização não esperada e não desejada, sendo por isso anormal. As células epiteliais tubulares normalmente respondem a vários estímulos e agressões, incluindo altas concentrações de cálcio, oxalato e ácido úrico, causando estresse oxidativo e produção de radicais livres, provocando a formação de fenômenos inflamatórios com produção de inúmeras macromoléculas, tais como osteopontina, bicunina, fragmento 1 da protrombina etc. Estas macromoléculas apresentam ações de modulação e retenção de cristais na membrana apical das células epiteliais tubulares. Após a retenção de cristais no epitélio

tubular ocorre a transcitose para dentro da célula epitelial tubular, e através de fenômenos de autorregulação envolvendo citocinas e outras macromoléculas esses cristais são expulsos dessas células para o interstício renal, onde ocorre infiltrado de monócitos que irão degradar esses cristais. Entretanto, quando há sobrecarga de oxalato e também de cristais, ocorrerá a peroxidação lipídica intracelular com grande produção de radicais livres e consequente morte celular. A degradação celular levará à maior formação e agregação de cristais, juntamente com restos celulares e inúmeras macromoléculas, levando à nucleação de cristais que irão aderir-se na membrana basal ou no interstício renal, iniciando o processo de crescimento do cálculo (Fig. 57.1). Para que toda essa cascata fisiopatológica ocorra, há necessidade da presença dos chamados fatores litogênicos, que podem ser dietéticos, genéticos, epidemiológicos e metabólicos, como hiperexcreção de cálcio, oxalato, ácido úrico ou baixa excreção de inibidores da cristalização, destacando-se o citrato e magnésio<sup>15-20</sup>.

### PLACAS DE RANDALL

Foram descritas pela primeira vez em 1937 em um artigo publicado pelo Dr. Randall, onde foi observada, em 1.154 necropsias renais, a presença de micropartículas calcificadas, no interstício renal, em maior quantidade nos portadores de cálculos renais<sup>21</sup>. O Dr. Randall então sugeriu que a origem dos cálculos renais estivesse relacionada a estas microestruturas que ficaram então conhecidas como placas de Randall. Nesse mesmo artigo, o Dr. Randall já havia observado que a formação do cálculo era dependente de uma lesão renal preexistente localizada na papila renal. Entretanto, essa hipótese não explicava a formação de todos os cálculos e também a presença dessas placas em rins de pessoas sem cálculos as quais,



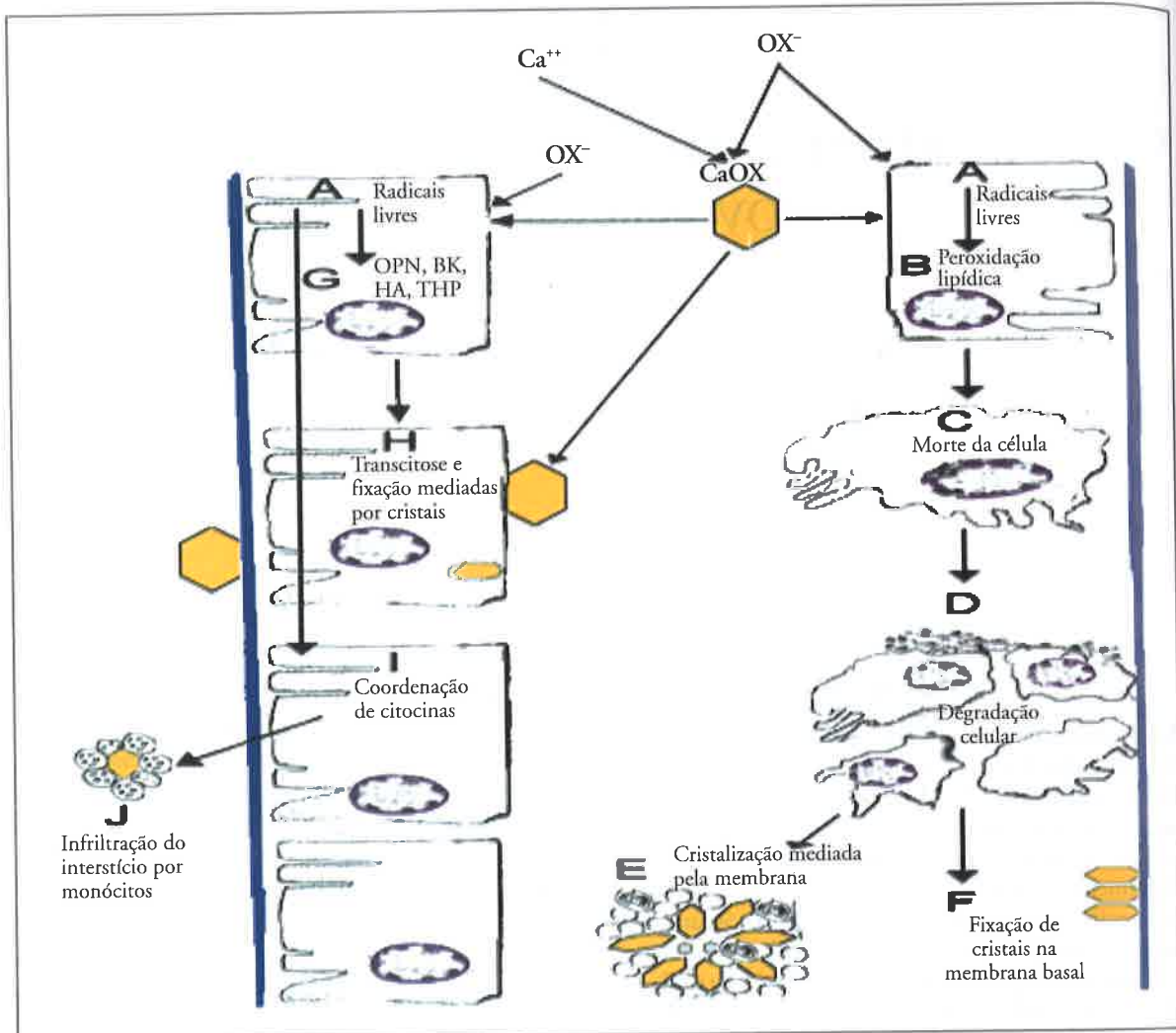
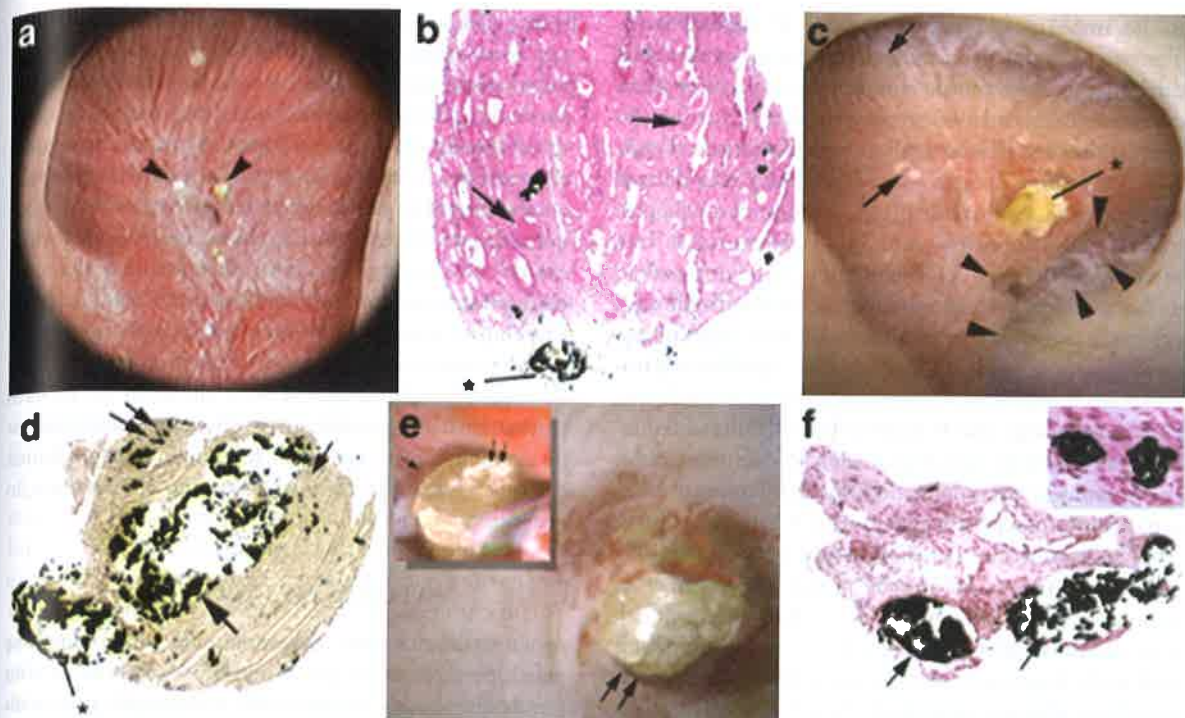


Figura 57.1 – Cortesia de Saeed Khan (Florida University – USA).

além disso, estavam presentes em quantidades diferentes em quase todos os rins observados por meio de necropsias. Por essas razões, o interesse nessa hipótese desapareceu. Mais recentemente, a partir do desenvolvimento da nefroscopia digital flexível, onde as observações são feitas em pessoas vivas que podem informar seus sintomas e também confirmar a história de cálculos renais, o interesse pelas placas de Randall reapareceu. A partir de 1988, inúmeros artigos foram publicados sobre a presença dessas placas em formadores de cálculos renais. (Fig. 57.2). Foi observada uma inter-relação estatisticamente significativa entre a presença dessas placas e o número de cálculos formados. Observou-se ainda uma correlação positiva entre a quantidade de placas e a concentração de cálcio na urina e uma correlação negativa entre o número de placas e o pH e volume urinário. Observou-se também, por meio de imagens de microscopia eletrônica ultraestrutural, o local exato da aderência do cálculo renal nas placas de Randall<sup>22-25</sup>. Mas apesar de todos esses artigos favoráveis à hipótese da necessidade das

placas de Randall na patogênese da nefrolitíase, ainda há muita controvérsia na literatura internacional. Outros autores observam que as placas de Randall são compostas de hidroxiapatita e idênticas em estrutura e composição a micropartículas calcificadas que são naturalmente encontradas em muitos organismos saudáveis e também em outros órgãos e tecidos humanos saudáveis e doentes, como, por exemplo, na doença renal crônica, na calcificação da válvula aórtica, no câncer de mama, no hiperparatireoidismo, no intestino delgado, na artéria carótida e na hipercalemia. Observou-se ainda que essas partículas calcificadas estavam presentes também em casos de calcificações vasculares, não sendo, portanto, exclusivas dos rins. Em um grande número de organismos na natureza, essas micropartículas calcificadas apresentam funções de excreção, osmorregulação, estoque de fósforo, mobilização e estoque de cálcio, função esquelética, eliminação de resíduos e desintoxicação de metais pesados, sendo, portanto, responsáveis pela homeostase mineral. Assim sendo, muitos autores acreditam que as placas de



**Figura 57.2** – Patogênese da nefrolitíase. a) Placas de Randall na papila renal. b) Microscopia óptica mostrando cálculo renal formado no interstício da papila renal. c) Placas de Randall na papila renal. Aderência de núcleo de cristais em uma placa de Randall. d) Microscopia óptica mostrando extrusão do cálculo renal na papila renal. e) Cálculo renal já formado aderido na papila renal. f) Microscopia óptica mostrando calcificação intersticial na papila renal. Cortesia de Evan *et al*<sup>24</sup>.

Randall não são responsáveis pela patogênese do cálculo renal, mas estão presentes em maior quantidade em rins com cálculos renais como mecanismos de homeostase mineral, como ocorre em outros organismos da natureza<sup>26-29</sup>.

### CRISTAIS: INIBIDORES E PROMOTORES

Várias macromoléculas urinárias podem reduzir a probabilidade de formação de nefrolitíase por meio de inibição da agregação e/ou crescimento dos cristais, facilitando a dissolução e degradação desses cristais tanto dentro das células quanto no interstício renal, e ainda inibir a aderência desses cristais na membrana apical das células epiteliais tubulares. Dessa forma, inibe todo o processo da patogênese do cálculo renal.

Outras macromoléculas podem aumentar a probabilidade na patogênese da nefrolitíase funcionando como uma cola entre os cristais favorecendo sua agregação. Essas macromoléculas podem ainda facilitar a aderência dos cristais na membrana apical das células epiteliais tubulares e também induzir o processo de nucleação desses cristais no interstício renal, sendo, por isso, conhecidas como promotoras na patogênese da nefrolitíase.

Atualmente, por meio do desenvolvimento tecnológico da biologia molecular e fenômenos proteômicos, tem-se observado uma verdadeira explosão no número

de proteínas e macromoléculas ligadas ao cálculo renal. Para se ter uma ideia, até 2007 eram conhecidas 28 proteínas ligadas à matriz do cálculo, já em 2008 foram identificadas mais de 158 proteínas ligadas ao cálculo renal. Recentemente, pesquisadores de Oxford identificaram 367 proteínas relacionadas ao cálculo renal. Entretanto, ainda não sabemos qual dessas proteínas são realmente as mais relevantes na patogênese da nefrolitíase. Portanto, são matéria de intensa pesquisa pelos estudiosos nessa área, para tentar esclarecer mais detalhadamente todos esses mecanismos fisiopatológicos da urolitíase e com isso podermos atuar mais na prevenção e tratamento<sup>31-38</sup>.

### NUTRIÇÃO E GENÉTICA

A nutrição e a genética apresentam um papel fundamental na patogênese da nefrolitíase, sendo um dos fatores litogênicos mais importantes e mais estudados. Novos conceitos nutricionais, como os fenômenos nutrigenômicos e nutrigenéticos, têm sido intensamente estudados. O conceito de fenômeno nutrigenômico refere-se ao efeito da dieta sobre a expressão gênica e a estabilidade cromossômica. Já o fenômeno nutrigenético refere-se ao impacto no traço hereditário em resposta a um padrão de dieta específico. Por causa desses fenômenos, alguns autores sugerem que a individualização nutricional é

muito importante para a prevenção da nefrolitíase<sup>39</sup>. Tem-se observado que cada tipo de genótipo pode evoluir diferentemente de acordo com um determinado padrão dietético. Assim sendo, um genótipo tipo A, quando submetido a um padrão de dieta específica, pode evoluir com um genoma intacto, com expressão gênica normal e balanço metabólico adequado, levando conseqüentemente, a um fenótipo saudável. Entretanto, se este mesmo genótipo tipo A for submetido a um outro padrão de dieta, poderá evoluir com um genoma danificado com expressão gênica anormal e desequilíbrio metabólico, levando a um fenótipo doente com envelhecimento acelerado e obesidade. Interessante observar ainda que para um genótipo tipo B aquele padrão de dieta adequado para o genótipo tipo A pode ser totalmente deletério, com a evolução totalmente desfavorável. Por outro lado, o padrão de dieta desfavorável para o genótipo tipo A pode ser totalmente benéfico para o genótipo tipo B. Portanto, essa é outra área de pesquisa que apresenta grande interesse na comunidade científica internacional, pois, quando pudermos determinar exatamente qual o padrão de dieta que cada indivíduo deve usar para ter uma boa evolução e conseqüentemente se manter saudável ao longo de sua vida sem desequilíbrio metabólico, sem obesidade e envelhecimento retardado, teremos, sem dúvida, dado um grande passo para a prevenção de inúmeras doenças cronicodegenerativas que atualmente apresentam grande incidência e prevalência na população mundial<sup>39</sup>.

Algumas alterações genéticas podem servir de *insights* para o conhecimento das complexas interações fisiopatogênicas da urolitíase, envolvendo rim, osso, intestino, vitaminas, principalmente a vitamina D, e hormônios. Dentro dessas alterações genéticas a doença de Dent é um bom exemplo. Essa doença está ligada ao cromossomo X, apresentando uma alteração genética no *locus* Xp 11.22 levando a uma mutação no canal de cloro número 5 (CLCN5). Tal alteração genética apresenta uma disfunção generalizada do túbulo proximal levando a uma proteinúria de baixo peso molecular, aminoacidúria, glicosúria, hipercalciúria, nefrolitíase, nefrocalcinose, defeito de acidificação urinária e habilidade de concentração urinária reduzida. Nesse tipo de alteração genética podemos demonstrar, por meio de camundongos geneticamente modificados para apresentarem essa alteração cromossômica, um fenômeno nutrigenômico típico, pois quando esses camundongos são submetidos a uma dieta rica em citrato a manifestação típica da doença desaparece com preservação da estrutura e função do túbulo proximal renal, com inibição da cristalização de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio e um balanço de cálcio positivo<sup>40</sup>.

Outro exemplo de fenômeno nutrigenômico foi demonstrado através da geração de camundongos mutantes (conhecidos como camundongos Null), que apresentam ausência do transportador de oxalato no intestino, o Slc26a6. Normalmente, a homeostase do oxalato faz-se por meio de um processo de absorção in-

testinal do oxalato ingerido na dieta pela produção hepática de oxalato que irá formar o oxalato plasmático, sendo eliminado o excesso através da urina e também a partir de secreção intestinal, que é realizado através do transportador de oxalato Slc26a6. Portanto, nos casos em que este transportador intestinal é deficiente ou ausente ocorrerá aumento do oxalato plasmático e, conseqüentemente, hiperoxalúria com possibilidade de formação de cálculo renal, o que foi elegantemente demonstrado no caso dos camundongos mutantes Null Slc26a6. Entretanto, se esses camundongos mutantes forem submetidos a uma dieta pobre em oxalato, a manifestação da expressão gênica que seria o aumento do oxalato plasmático e hiperoxalúria não é observada, demonstrando assim mais um exemplo de fenômeno nutrigenômico em que a dieta interfere na expressão e manifestação genética<sup>41</sup>.

## FATORES METABÓLICOS

As alterações metabólicas, normalmente, manifestam-se pela hiperexcreção de cálcio, oxalato e ácido úrico e/ou por deficiências de inibidores da cristalização, principalmente o citrato e/ou magnésio. Nos casos de hiperoxalúria, as causas metabólicas podem ser genéticas, dietéticas e secundárias à síndrome de má absorção intestinal. Foi descrita e identificada uma bactéria intestinal chamada *Oxalobacter formigenes* que apresenta ação importante no transporte de oxalato no intestino. Assim sendo, foi observado que a colonização com essa bactéria no intestino pode diminuir a excreção de oxalato na urina, demonstrando que uma falha de colonização de *Oxalobacter formigenes* no intestino pode ser um fator para a formação de urolitíase de oxalato de cálcio<sup>42</sup>.

Algumas doenças podem apresentar incidência e prevalência maior de urolitíase, como, por exemplo, pacientes com diabetes tipo 2 apresentam risco aumentado de formar cálculo de ácido úrico por terem uma urina indevidamente ácida por um defeito de tamponamento que é independente de dieta, obesidade e idade.

Os pacientes formadores de cálculos de ácido úrico são mais obesos e apresentam mais *diabetes mellitus* tipo 2 e também são mais hipertensos<sup>43</sup>.

Na síndrome metabólica, os pacientes são mais propensos a desenvolver cálculos de ácido úrico por meio de três mecanismos. O primeiro se deve ao fato de esses pacientes apresentarem aumento da carga ácida nos rins, independente da dieta. O segundo mecanismo é um defeito na excreção de amônia devido à resistência insulínica que inibe a síntese de amônia ao nível intracelular e/ou devido à lipotoxicidade, que é o depósito de gordura na parede do túbulo proximal renal e acúmulo de metabólitos tóxicos, levando a uma inibição da excreção de amônia/amônio pelos rins por meio do bloqueio dos transportadores de sódio e hidrogênio. O terceiro mecanismo é a diminuição de inibidores de cristalização, principalmente o citrato, e o aumento das macromoléculas promotoras litogênicas, devido ao estresse oxidati-



vo das células epiteliais tubulares. A diminuição do citrato urinário faz-se devido à grande carga ácida que ocorre na síndrome metabólica. Esse excesso de ácido é normalmente tamponado através da amônia em amônio. Entretanto, este mecanismo está deficiente na síndrome metabólica, utilizando-se então de outros meios para tamponar esse excesso de carga ácida, através da maior utilização do citrato urinário, aumentando assim seu consumo e, conseqüentemente, diminuindo sua concentração. Outro mecanismo utilizado para tamponar esse excesso de carga ácida é a utilização da molécula de urato funcionando também como tampão e transformando-se em molécula de ácido úrico, aumentando assim a concentração de ácido úrico na urina e conseqüente formação de cálculo renal<sup>44</sup>.

Outra doença associada ao cálculo renal é a hipertensão arterial. Vários investigadores observaram que a hipertensão arterial está associada com o aumento da excreção de cálcio na urina. Essas observações são encontradas em modelos animais de ratos geneticamente hipertensos e também em estudos clínicos e epidemiológicos em humanos. Apesar da abundância de trabalhos confirmando esses achados, a causa exata da hipercaleciúria no curso da doença hipertensiva ainda não está totalmente esclarecida.

Alguns autores demonstraram que a hipercaleciúria na hipertensão pode estar relacionada a uma baixa regulação dos transportadores e dos canais de cálcio, principalmente no túbulo distal renal<sup>45</sup>. Outro mecanismo de hipertensão arterial em pacientes litíasicos é a ativação da angiotensina II renal pelos cristais de oxalato de cálcio. Essa ativação inicia uma cascata de eventos inflamatórios e estresse oxidativo com liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), levando a diminuição de óxido nítrico, redução da capacidade antioxidante nos vasos e rins, causando doenças cardiovasculares, entre elas infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, hipertrofia cardíaca, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial<sup>46</sup>.

A nefrolitíase também está associada à doença renal crônica. Vários trabalhos científicos já foram publicados mostrando essa associação<sup>47-51</sup>.

Interessante observar também que o tratamento preventivo de novos cálculos renais pode prevenir o de-

envolvimento de doença renal crônica. Meneses *et al* observaram, por meio de uma coorte histórica que portadores de urolitíase que se submetiam à metafilaxia apresentavam risco de desenvolver doença renal crônica significativamente menor que aqueles que não faziam metafilaxia (Tabela 57.1).

## MANEJO CLÍNICO

Aproximadamente 80% de todos os cálculos urinários são compostos de oxalato de cálcio ou fosfato de cálcio, 10% de estruvita, 9% de ácido úrico e 1% de cistina ou outros, bem menos frequentes.

A habilidade para prever o tamanho, a localização e a composição do cálculo renal é importante para um bom manejo clínico e também cirúrgico. O método de escolha até então para o diagnóstico da urolitíase é a tomografia computadorizada helicoidal com sensibilidade de diagnóstico entre 95 e 100%.

Recentemente foi descrito um novo tipo de tomografia computadorizada com dupla fonte e detectores de energia que apresentam a capacidade de determinar a composição do cálculo por meio de dois leitores acoplados ao aparelho que analisam os dados em relação à capacidade de atenuação dos raios X para cada nível de energia que passa através do cálculo renal, sendo depois classificados usando um *software* que mede a capacidade de atenuação e assim identificando a composição desse cálculo<sup>52</sup>.

Foi observado, recentemente, que a exposição aos raios X no manejo da urolitíase tem aumentado muito nos últimos anos. Brenner *et al* publicaram em 2007 um artigo mostrando, no período de 1991 a 1996, que 0,4% dos diagnósticos de câncer poderiam ser atribuídos à radiação produzida pelos estudos de tomografia computadorizada. Se ajustar estes dados para o número de tomografias computadorizadas atualmente realizadas nos Estados Unidos, estas estimativas podem subir para 1,5 a 2% de todos os diagnósticos de câncer naquele país. Portanto, é importante levar esses dados em consideração para não abusar no excesso de exames radiológicos no manejo clínico e cirúrgico dos pacientes com urolitíase<sup>53</sup>.

Alguns novos medicamentos podem apresentar ações importantes no manejo clínico dos pacientes litíasicos.

Tabela 57.1 – Sumário da função renal entre o tempo 0 e 5 anos após (t0 e t5).

	Aderente (n = 74)	Não x aderente (n = 76)	Valor de p OR; CI 95%	Teste estatístico
Creatinina (t0), mg/dL (DP)	0,91 (± 1,97)	0,90 (± 1,96)	0,81	teste-t
GFR (t0) mL/min (DP)	90,32 (± 21,7)	94,58 (± 20,07)	0,24	teste-t
Creatinina (t5) mg/dl (DP)	0,92 (± 0,24)	1,24 (± 0,50)	< 0,0001	teste-t
RFG (t5), mL/min (DP)	87,31 (±20,72)	77,97 (± 29,11)	< 0,02	teste-t
Pacientes (%) com RFG < 60mL/min (t5)	7/143 4,89%	27/123 21,95%	< 0,0001 OR = 5,36; IC 95% = 1,95-14,8	Qui-quadrado OR; CI 95%

DP = desvio-padrão; OR = odds ratios and Cornfield's 95% confidence intervals.

Na fase aguda do diagnóstico, alguns medicamentos podem atuar facilitando a eliminação do cálculo espontaneamente, principalmente em cálculos ureterais menores que 10mm de diâmetro. O cloridrato de tansulosina é um bloqueador alfa-1 da musculatura lisa da próstata e da uretra por meio dos quais se reduz a tensão com consequente aumento do fluxo urinário. Inicialmente, é indicado para hipertrofia prostática benigna. Atualmente, é indicado também para cálculos ureterais distais < 10mm. A amitriptilina é relaxante da musculatura lisa do trato urinário devido a sua ação de abertura dos canais de potássio voltagem-dependente, podendo assim apresentar algum efeito na eliminação espontânea de cálculos renais pequenos. Entretanto, ainda não existem trabalhos clínicos em humanos mostrando essa ação. Até o momento, foram publicados apenas trabalhos experimentais *in vitro* e em modelos animais.

Bloqueadores dos canais de cálcio e corticosteroides também já foram usados para a eliminação espontânea de cálculos ureterais pequenos devido ao efeito relaxante da musculatura lisa do trato urinário por ação de bloqueio da entrada de cálcio nas células musculares e ainda ação anti-inflamatória no tônus da musculatura ureteral.

Outros medicamentos apresentam ações preventivas na formação de cálculos renais, como a atorvastatina, por apresentar um efeito inibitório no estresse oxidativo e lesão nas células epiteliais tubulares que normalmente ocorrem na sobrecarga de oxalato ou de cristais de oxalato de cálcio.

Uma nova abordagem medicamentosa no tratamento da hiperuricemia e hiperuricosúria está sendo testada atualmente com o nome de ALTU-242. Este medicamento é uma enzima ativa urato-específica e estabilizada que apresenta a ação de degradar o urato intestinal e assim diminuir o excesso de urato corporal.

Outro medicamento é um cristal estável da enzima descarboxilase oxálica que apresenta ação de degradar o oxalato intestinal e promover maior excreção entérica.

A fitoterapia tem sido muito estudada na prevenção da urolitíase. Vários autores de várias partes do mundo têm mostrado o papel importante de alguns extratos de plantas como antioxidantes e, conseqüentemente, com ações de diminuir o estresse oxidativo das células epiteliais tubulares e assim inibir o início da litogênese. Os principais extratos de plantas recentemente descritos são:

- Grases, da Espanha, mostrou essa atividade na *Trigonella foenum-graecum*<sup>54</sup>.
- Bensatal, da Argélia, mostrou inibição da cristalização no extrato da *Tamarix gallica*<sup>55</sup>.
- Ramsout, da África do Sul, mostrou atividade inibitória do *Shi-Wei* e *Jin Qian Cao* (ervas chinesas)<sup>56</sup>.
- Lin, da Tailândia, mostrou a eficácia da *Wu-Ling-San*<sup>57</sup>.
- Khan, da Universidade da Flórida, Gainesville, USA, mostrou a eficácia da *Khella* (*Ammi visnaga*)<sup>58</sup>.
- Moriyama, do Japão, mostrou atividade inibitória do *Quercus salicina blume*<sup>59</sup>.
- Boim, Heilberg e Schor, do Brasil, mostraram ação preventiva da litogênese com o *Philantus niruri* (chá de quebra-pedras)<sup>60</sup>.

Outra medicação é o citrato de potássio usualmente recomendado na profilaxia da nefrolitíase por promover aumento do citrato urinário e também alcalinizar a urina, levando à redução da recorrência de novos cálculos renais. Entretanto, em recente revisão da literatura, foi observado que mais de 48% dos pacientes tratados com essa droga interrompiam o tratamento prematuramente por causa dos intoleráveis efeitos colaterais<sup>61</sup>. Portanto, regimes alternativos que podem diminuir esses efeitos colaterais são necessários. Produtos naturais ricos em ácido cítrico, como frutas cítricas, podem ser considerados uma opção terapêutica. A lima (*Citrus aurantifolia*), uma espécie originalmente selvagem da família da Rutaceae, é muito comum no Brasil e nos países do sudoeste asiático. O suco de lima é rico não somente em citrato, mas também em vários antioxidantes, tais como ácido ascórbico, polifenóis e flavonoides. Por essa razão, alguns autores publicaram a ação benéfica do suco de lima no tratamento preventivo da nefrolitíase<sup>62</sup>. A excreção aumentada de citrato urinário tem sido também demonstrada com o uso de limonada em pacientes com nefrolitíase<sup>63</sup>.

## CONCLUSÕES

A nefrolitíase não é uma entidade nosológica, mas o epifenômeno de várias doenças cronicodegenerativas.

Atualmente sabemos que a nefrolitíase pode sinalizar: síndrome metabólica, hipertensão arterial, doenças intestinais, infecção urinária, doenças endócrinas (hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, *diabetes mellitus* tipo 2 etc.), neoplasias, osteopatias e doença renal crônica. Além disso, vários agravos podem estar associados com a nefrolitíase, como obesidade, sedentarismo, dislipidemia, tabagismo, distúrbios emocionais e erros nutricionais. Por essas razões, é fundamental aumentar o número de pesquisas antes do desenvolvimento do cálculo, pois a prevenção da urolitíase pode prevenir inúmeras doenças cronicodegenerativas atualmente muito frequentes na população mundial, trazendo, conseqüentemente, um grande impacto socioeconômico para todo o mundo.

É interessante observar que, infelizmente, o número de publicações sobre ações preventivas antes de o cálculo ser formado é muito baixa na literatura internacional, portanto, é importantíssimo que uma nova mentalidade surja entre a comunidade científica e também médica para mudar essa indevida tendência<sup>64</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallow WM *et al.* Renal Stone epidemiology: a 25 year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int* 1979; 16: 624-633.
2. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int* 2003; 63: 1817-1824.
3. Scales CD Jr, Curtis LH, Norris RD *et al.* Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol* 2007; 177: 979-988.
4. Scales CD Jr, Krupski TL, Curtis LH *et al.* Practice variations in the surgical management of urinary lithiasis. *J Urol* 2011; 186: 146-150.

5. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol* 2005; 173: 848-856.
6. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR *et al*. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-1552.
7. Curhan GC, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ. Regional variation in nephrolithiasis incidence and prevalence among United States men. *J Urol* 1994; 151: 838-845.
8. Soucie JM, Coates RJ, McClellan W *et al*. Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 87-94.
9. Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ *et al*. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int* 1994; 46: 93-901.
10. Lieske JC, Pena de la Vega LS, Slezak JM *et al*. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int* 2006; 69: 760-768.
11. Kreutzer ER, Folkert VW. Etiologic diagnosis of renal calculus disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 949-957.
12. Pak CY, Britton F, Peterson R *et al*. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am J Med* 1980; 69: 19-25.
13. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. The first kidney stone. *Ann Intern Med* 1989; 111: 1006-1013.
14. Sutherland JW, Parks JH, Coe FL. Recurrence after a single renal stone in a community practice. *Miner Electrolyte Metab* 1985; 11: 267-273.
15. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992; 327: 1141-1148.
16. Robertson WG, Peacock M. Calcium oxalate crystalluria and inhibitors of crystallization in recurrent renal stone-formers. *Clin Sci* 1972; 43: 499-506.
17. Kumar V, Pena de la Vega L, Farell G, Lieske JC. Urinary macromolecular inhibition of crystal adhesion to renal epithelial cells is impaired in male stone formers. *Kidney Int* 2005; 68: 1784-1792.
18. Sheng X, Ward MD, Wesson JA. Crystal surface adhesion explains the pathological activity of calcium oxalate hydrates in kidney stone formation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1904-1910.
19. Kok DJ, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. *Kidney Int* 1994; 46: 847-858.
20. Asselman M, Verhulst A, De Broe ME, Verkoelen CF. Calcium oxalate crystal adherence to hyaluronan-, osteopontin-, and CD44-expressing injured/regenerating tubular epithelial cells in rat kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3155-3159.
21. Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg*. 1937; 105: 1009-1027.
22. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL *et al*. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003; 111: 607-611.
23. Evan AP, Coe FL, Rittling SR *et al*. Apatite plaque particles in inner medulla of kidneys of calcium oxalate stone formers: osteopontin localization. *Kidney Int* 2005; 68: 145-151.
24. Evan A, Lingeman J, Coe FL, Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 2006; 69: 1313-1317.
25. Mar laga BR, Williams JC Jr, Kim, SC *et al*. Endoscopic evidence of calculus attachment to Randall's plaque. *J Urol* 2006; 175: 1720-1728.
26. Stini WA. Calcium homeostasis and human evolution. *Coll Antropol* 1998; 22: 411-425.
27. Assadi L, Weiner S. Control and design principles in biological mineralization. *Angew Chem Int Ed Engl* 1992; 31: 153-169.
28. Williams RJP. Calcium: outside/inside homeostasis and signalling. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1448: 153-165.
29. Nititi I, Kida A, Fujibayashi H *et al*. Calcium carbonate deposition in a cell wall sac formed in muberryidioblasts. *Protoplasma* 2006; 228: 201-208.
30. Fan J, Chandhoke PS. Examination of crystalluria in freshly voided urines of recurrent calcium stone formers and normal individuals using a new Wlter technique. *J Urol* 1999; 161: 1685-1688.
31. Asplin JR, Parks JH, Nakagawa Y, Coe FL. Reduced crystallization inhibition by urine from women with nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002; 61: 1821-1829.
32. Coe FL, Parks JH. Pathogenesis and treatment of nephrolithiasis. In Seldin D, Giebish G (eds). *The Kidney*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2000, pp 1841-1867.
33. Coe FL, Parks JH, Nakagawa YN. Inhibitors and promoters of calcium oxalate crystallization: their relationship to the pathogenesis of nephrolithiasis. In Coe FL, Favus MJ (eds). *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. F.L. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2002, pp 741-775.
34. Asplin JR, Arsenault D, Parks JH *et al*. Contribution of human uropontin to inhibition of calcium oxalate crystallization. *Kidney Int* 1998; 53: 194-199.
35. Stapleton AM, Ryall RL. Blood coagulation proteins and urolithiasis are linked: crystal matrix protein is the F1 activation peptide of human prothrombin. *Br J Urol* 1995; 75: 712-719.
36. Marengo SR, Resnick MI, Yang L, Churchill PC. Differential expression of urinary inter-alpha-trypsin inhibitor trimers and dimers in normal compared to active calcium oxalate stone forming men. *J Urol* 1998; 159: 1444-1450.
37. Pillay SN, Asplin JR, Coe FL. Evidence that calgranulin is produced by kidney cells and is an inhibitor of calcium oxalate crystallization. *Am J Physiol* 1998; 275: 255-261.
38. Hess B, Nakagawa Y, Parks JH, Coe FL. Molecular abnormality of Tamm Horsfall glycoprotein in calcium oxalate nephrolithiasis. *Am J Physiol* 1991; 29: 569-578.
39. Fenech M. Nutrigenomics, nutrigenetics and urolithiasis. *Proc 11<sup>th</sup> Symposium on Urolithiasis* 2008; 11: 12-14.
40. Cebotaru V. CLC5 gene - dietary citrate interaction in urinary calcium excretion and renal disease. *Kidney Int* 2005; 68: 789-796.
41. Jiang Z, Asplin JR, Evan AP *et al*. Calcium oxalate urolithiasis in mice lacking anion transporter Slc26a6. *Nat Genet* 2006; 38: 474-478.
42. Siva S, Barrack ER, Reddy GP *et al*. A critical analysis of the role of gut Oxalobacter formigenes in oxalate stone disease. *BJU Int* 2009; 103: 18-21.
43. Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B *et al*. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 5: 1422-1428.
44. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW *et al*. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 5: 883-888.
45. Lang F, Capasso G, Schwab M, Waldegger S. Renal tubular transport and the genetic basis of hypertensive disease. *Clin Exp Nephrol* 2005; 2: 91-99.
46. Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension: current concepts. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 135-142.
47. Vupputuri S, Soucie JM, McClellan W, Sandler DP. History of kidney stones as a possible risk factor for chronic kidney disease. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 222-228.
48. Jungers P, Joly D, Barbey F *et al*. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 799-805.
49. Marangella M, Bruno M, Cosseddu D *et al*. Prevalence of chronic renal insufficiency in the course of idiopathic recurrent calcium stone disease: risk factors and patterns of progression. *Nephron* 1990; 54: 302-306.
50. Worcester E, Parks JH, Josephson MA *et al*. Causes and consequences of kidney loss in patients with nephrolithiasis. *Kidney Int* 2003; 64: 2204-2213.
51. Gillen DL, Worcester EM, Coe FL. Decreased renal function among adults with a history of nephrolithiasis: a study of NHANES III. *Kidney Int* 2005; 67: 685-690.
52. Boll DT, Patil NA, Paulson EK *et al*. Renal stone assessment with dual-energy multidetector CT and advanced postprocessing techniques: improved characterization of renal stone composition--pilot study. *Urol Res* 2009; 3: 813-820.



53. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 22: 77-84.
54. Grases F. Prevention of urolithiasis: *Trigonella foenum-graecum* Proc 11<sup>th</sup> Symposium on Urolithiasis 2008; 11: 10-11.
55. Bensatal A. Inhibition of cristalization from extrats of *Tamarix gallica*. Proc 11<sup>th</sup> Symposium on Urolithiasis 2008; 11: 11-12.
56. Ramsout R. Prevention of nephrolithiasis from *Shi-Wei e Jin Qian Cao* Proc 11<sup>th</sup> Symposium on Urolithiasis 2008; 11: 15-16.
57. Lin E. Efficacy of urolithiasis prevention from *Wu-Ling-San* Proc 11<sup>th</sup> Symposium on Urolithiasis 2008; 11: 13-14.
58. Khan S. Inhibition of oxidative stress from *Khella (Ammi visnaga)*. Proc 11<sup>th</sup> Symposium on Urolithiasis 2008; 11: 16-17.
59. Moriyama MT. Prevention of urolithiasis from *Quercus salicina blume* Proc 11<sup>th</sup> Symposium on Urolithiasis 2008; 11: 18-19.
60. Boim MA, Heilberg IP, Schor N. Phylantus niruri as a promising alternative treatment of nephrolithiasis. *Int Braz J Urol* 2010; 36: 657-664.
61. Mattle D, Hess B. Preventive treatment of nephrolithiasis with alkali citrate – a critical review. *Urol Res* 2005; 33: 73-79.
62. Tosukhowong P, Yachantha C, Sasivongsbhakdi S *et al*. Citraturic, alkalinizing and antioxidative effects of limeade-based regimen in nephrolithiasis patients. *Urol Res* 2008; 36: 149-155.
63. Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2004; 164: 885.
64. Ryall RL. The future of Stone research: rummagings in the attic, Randall's plaque, nanobacteria, and lessons from phylogeny. *Urol Res* 2008; 37: 168-182.

## TERAPIA MÉDICA LITOLÍTICA E *PHYLLANTHUS NIRURI* EM PACIENTES PORTADORES DE UROLITÍASE

Luis Lázaro Ayusso  
Ana Paula Hernandez Antunes  
Renata Shiota Cunha



### INTRODUÇÃO

Urolitíase é conhecido ser um sofrimento para a humanidade de eras antigas<sup>1</sup> e continua sendo uma das doenças mais comuns e dolorosas do trato urinário<sup>1,2</sup>, bem como uma questão importante em relação à saúde e bem-estar de hoje<sup>1</sup>. O registro mais antigo de cálculo urinário é de 4.000 a 5.000 anos a.C., encontrado no túmulo de um jovem de 16 anos do sexo masculino em El Amrah, no Egito<sup>2</sup>.

Cálculos urinários afetam 10-12% da população nos países industrializados, com pico de incidência entre 20 e 40 anos de idade. Sua incidência vem aumentando nos últimos anos e a idade de início está diminuindo. Além disso, a taxa de recorrência é alta, mais de 50% após 10 anos<sup>3</sup>, podendo chegar a 75% em 20 anos<sup>4</sup>. Nos Estados Unidos, a prevalência de cálculos renais aumentou ao longo dos últimos 30 anos<sup>5</sup>. Por volta dos 70 anos de idade, 11% dos homens e 5,6% das mulheres terão um episódio de cálculo urinário sintomático<sup>3</sup>. Entre pacientes com nefrolitíase cálcica recorrente que serviram como controle em estudo controlado e randomizado, novos cálculos se formam entre 43 e 80% num período de 3 anos<sup>6</sup>. Com relação à etnia, o risco entre as pessoas brancas é aproximadamente três vezes maior do que entre as negras<sup>4</sup>. O custo anual de internações, cirurgias e tempo de trabalho perdido que estão associados com urolitíase chega ser maior que US \$ 5 bilhões nos Estados Unidos<sup>7</sup>. A urolitíase está associada com aumento da incidência de doença renal crônica, hipertensão arterial<sup>8</sup>, obesidade<sup>9</sup> e doença óssea<sup>10</sup>. A maioria dos pacientes com urolitíase idiopática tem pelo menos uma anormalidade metabó-

lica, identificados em testes de urina de 24 horas, e a maior parte dos cálculos renais é de etiologia cálcica<sup>4</sup>. Antes de considerar o tratamento de drogas específicas, o primeiro passo na prevenção da urolitíase é o tratamento conservador<sup>11,12</sup>. Sabemos que 60% dos pacientes que apresentaram o primeiro episódio de cálculo renal entram em remissão de sua doença apenas com tratamento conservador<sup>13</sup>. Assim, aconselha-se manter um aumento da ingestão de líquidos diariamente para manter um volume urinário de 2 litros, pois pode ocorrer redução significativa na recorrência dos cálculos entre aqueles pacientes com o primeiro episódio de cálculo renal<sup>4</sup>, associado a medidas dietéticas específicas, tais como redução na proteína animal e sal, ingestão normal de cálcio, restrição de oxalato e aumento na ingestão de frutas cítricas<sup>11,12</sup>.

Fatores genéticos, metabólicos, tais como aumento do nível da supersaturação de solutos urinários (p. ex., hipercalcúria, hiperuricosúria) e deficiência de fatores inibidores urinários da cristalização (p. ex., citrato, magnésio, glicaminoglicanas - GAGS), ambientais e dietéticos (baixo volume urinário, dieta rica em proteína animal etc.), estão envolvidos na patogênese da urolitíase, todos eles propiciando a cristalização de sais dentro dos túbulos renais, retenção adicional e crescente para formar um cálculo<sup>14</sup>. Sabemos que a urina é normalmente uma solução supersaturada e que cristalúria é frequentemente observada em indivíduos normais, mas, se cristais permanecem afastados uns dos outros, eles são lavados pelo fluxo de urina. No entanto, em certas circunstâncias, eles se ligam uns aos outros devido a forças químicas e elétricas que desencadeiam o processo de agregação. Os cristais ou agregados, em seguida, anexam-

se ao epitélio que lhes permitem crescer ainda mais e formar o cálculo<sup>15</sup>. Além disso, cristais de oxalato de cálcio (CaOx), principal constituinte de cálculos urinários humanos, podem aderir de forma específica na membrana plasmática das células epiteliais e este processo é seguido por endocitose dos cristais, resultando em dano celular ou morte<sup>16</sup> (Fig. 58.1). Células danificadas mostram uma resposta proliferativa, aumentam a síntese de substâncias fibrogênicas, promovendo estímulo adicional para o crescimento de cristais<sup>17</sup>. Além disso, as células mortas separam da membrana basal e os restos celulares vão aderir a outros cristais, resultando em um ninho de cálculo. Assim, as vias celulares envolvidas na endocitose de cristais de CaOx podem constituir alvos potenciais para drogas destinadas para a profilaxia e/ou tratamento de litíase urinária. Diferentes substâncias têm sido descritas como moduladores de processos de adesão e/ou endocitose<sup>18</sup>, mas nenhuma delas parece ser adequada para uso clínico<sup>14</sup>.

## PLANTAS MEDICINAIS

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 através de preparações botânicas<sup>20,21</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. Além da exploração dos recursos naturais como fontes energéticas ou alimentares, a análise mais criteriosa das propriedades das plantas sobre os seres vivos resultou na sua utilização terapêutica. A grande maioria das descobertas do potencial terapêutico das plantas baseia-se no conhecimento empírico transmitido pelas gerações ao longo dos anos; entretanto, o conhecimento acumulado pela medicina popular permitiu o desenvolvimento de medicamentos utilizados na clínica médica, como os

digitálicos, a quinina, a morfina, a atropina etc.<sup>22</sup>.

Estimativas da Organização Mundial da Saúde revelam que cerca de 80% da população mundial utiliza, de alguma maneira, formas medicamentosas derivadas de plantas<sup>23</sup>, e aproximadamente 25% das drogas prescritas no mundo todo são originárias de plantas<sup>24</sup>. Os fitoterápicos de utilização popular são derivados de 25.000 espécies de plantas, sendo que foram catalogadas mais de 36.000 espécies. Desse total, somente cerca de 1.000 espécies já foram estudadas como fonte de compostos biologicamente ativos, a maioria espécies europeias<sup>25</sup>. Atualmente, tem aumentado o interesse em plantas medicinais que são efetivas, seguras e culturalmente aceitas como um tratamento alternativo para muitas doenças humanas<sup>26</sup>.

### PHYLLANTHUS NIRURI

Uma vez que espécies do gênero *Phyllanthus* são continuamente estudadas por diversos grupos de pesquisa espalhados no mundo, o número de trabalhos científicos envolvendo esta espécie de planta medicinal ultrapassa centenas, e o conhecimento das propriedades medicinais reais apresentados pela planta é extenso<sup>21</sup>. As plantas do gênero *Phyllanthus* pertencem a uma das maiores famílias da classe das angiospermas dicotiledôneas, as Euforbiaceas, formada por cerca de 320 gêneros e aproximadamente 8.000 espécies, agrupadas em 49 tribos e cinco subfamílias<sup>21,26</sup>. O gênero *Phyllanthus* possui aproximadamente 750 espécies distribuídas em mais de 50 seções e em pelo menos 10 subgêneros<sup>22</sup>.

A planta *Phyllanthus niruri*, popularmente conhecida como "quebra-pedra", é uma pequena erva de haste ereta, fina e ramosa, com 10 a 30cm de altura. As folhas da espécie são ovais e alternadas. Apresenta flores amarelo-esverdeadas e frutos seco<sup>21</sup> (Fig. 58.2). *Phyllanthus niruri* contém muitos ingredientes ativos, tais como lignanas (p. ex., *Phyllanthina* e *Hypophyllantina*), alcaloides, flavonoides (p. ex., quercetina)<sup>28</sup> e triterpenos<sup>24</sup>, os quais apresentam propriedades lipolíticas<sup>28</sup>.

Os triterpenos inibem a citotoxicidade induzida por

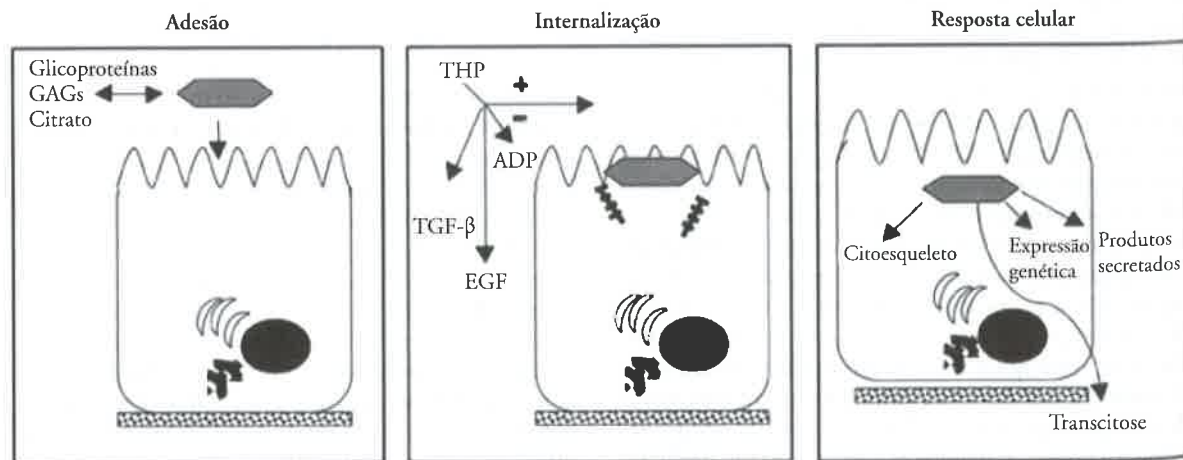


Figura 58.1 – Sequência de eventos entre a interação dos COMcr e as células epiteliais (modificado de Lieske *et al*<sup>19</sup>).





Figura 58.2 – A) Ramo de *Phyllanthus niruri*. B) *Phyllanthus niruri* – planta inteira<sup>27</sup>.

oxalato de cálcio<sup>29</sup>, bem como reduz a excreção dos constituintes formadores de cálculo<sup>30</sup> e os marcadores do depósito de cristais nos rins<sup>31,14</sup>. Outros constituintes químicos com atividade biológica são taninos<sup>32,33</sup>, fenóis, saponinas, os quais são glicosídeos, fenilpropanoides e esteroides<sup>21,32</sup>. Recentemente, foi descoberto mais um constituinte do extrato aquoso de *P. niruri*, uma arabinogalactana ácida do tipo I. As arabinogalactanas são polissacarídeos que compreendem uma classe promissora no que diz respeito a propriedades imunestimulantes e antitumorais<sup>21</sup>.

Sua distribuição geográfica mundial é ampla, sendo encontrada praticamente em todos os continentes, havendo cerca de 200 espécies distribuídas nas Américas, principalmente no Brasil e no Caribe. No Brasil, existem várias espécies de *Phyllanthus*, como *P. tenellus*, *P. sello-wianus*, *P. niruri* e *P. urinaria*, todas denominadas popularmente como quebra-pedras, erva-pombinha, arrebenta-pedras, filanto ou sarandi-branco, dependendo de cada região.

Em outros países, o *P. niruri* é utilizado com outras finalidades. Em certas regiões da África é utilizado para diarreias, cólicas abdominais, distúrbios gástricos, constipação intestinal, e as folhas quando mastigadas têm a finalidade de curar soluços. Seu chá já foi descrito em afecções geniturinárias<sup>22</sup>, seu extrato tem ação anticancerígena no vírus *friend* da leucemia e em células de diferentes linhagens<sup>34</sup>, inativa o *Plasmodium* da malária e apresenta efeito hipoglicemiante por via oral. É também utilizado para tratamento de asma, infecções brônquicas e doenças hepatobiliares<sup>22</sup>. Na Índia é utilizado para o tratamento da icterícia e da hepatite B pela inibição da replicação; inibe o crescimento tanto do HIV-1 quanto do HIV-2 em cultura de células humanas MT-4, sem nenhuma toxicidade a essas células, sendo que, em pequenas concentrações, o extrato de *P. niruri* reduz a replicação viral, enquanto em altas concentrações inibe totalmente sua reprodução<sup>35</sup>. No Japão, também foi mostrado que o *P. niruri* inibe o HIV-1, por meio da inibição da transcriptase reversa<sup>36,22</sup>. Outras atividades,

como hipotensora e diurética, analgésica<sup>37</sup>, antioxidante na prevenção de úlceras gástricas<sup>38</sup> anti-inflamatórias<sup>39</sup> e na redução dos níveis de lipídios plasmáticos em ratos<sup>40</sup>, também foram observadas.

De acordo com Calixto *et al*<sup>41</sup> alcaloides extraídos de plantas do gênero *Phyllanthus* apresentam atividade antiespasmódica, levando ao relaxamento da musculatura lisa, principalmente evidenciado no trato urinário, o que facilitaria a eliminação de cálculos urinários. Estes dados sugerem fortemente que *Phyllanthus niruri* pode ser uma potencial fonte de muitas substâncias com propriedades antilitiásicas. Curiosamente, uma vez que a manutenção de níveis normais de cálcio é fundamental para a função de muitas plantas, incluindo rigidez de plantas, proteção, desintoxicação (metais pesados ou ácido oxálico), equilíbrio de íons e até mesmo a reflexão da luz<sup>42</sup>, e por causa da alta concentração de cálcio livre celular, que poderá ser danosa para estes organismos, plantas superiores (plantas exibem um sistema vascular) desenvolveram uma maneira muito eficiente de neutralizar os íons cálcio, formando complexos com oxalato<sup>43</sup>.

Oxalato produzido por plantas, que incluem muitas plantas cultivadas, acumula oxalato e tanto quanto 90% do cálcio total na forma de cristais CaOx. Curiosamente, cristais de CaOx vistos em microscópio por refração nas folhas de *Phyllanthus niruri*, são mantidos equidistantes, não agregados, portanto, não formando cálculos. Então, a compreensão das estratégias da base molecular, pelas quais algumas plantas são capazes de formar cristais de CaOx, pode fornecer percepções sobre o potencial de utilização dessas plantas em prevenir e/ou tratar a urolitíase<sup>14,44</sup>.

## TERAPIA MÉDICA LITOLÍTICA

Durante décadas recentes, intervenção farmacológica tem sido mais efetiva na doença calculosa: drogas podem controlar a dor da cólica renal, interferem em vários níveis na litogênese e contribuem para a expulsão dos cálculos. Drogas específicas tais como citrato, alopurinol

e tiazídicos representam tratamento altamente efetivo<sup>16</sup> e atuam para corrigir o desequilíbrio entre fatores promotores e inibidores da litogênese, diminuindo assim a recorrência da doença calculosa<sup>45</sup>. Outras terapias estão sendo usadas para dissolver cálculos e, durante muitos anos, agentes litolíticos como *Herniaria hirsuta*, extrato de *kampou* e outras plantas eram usadas para tratar cálculos urinários, especialmente em regiões áridas e semi-áridas. Adicionalmente às terapias médicas litolíticas bem estabelecidas até o momento, novos conceitos estão emergindo neste sentido, incluindo o uso de agentes fitoterápicos (Fig. 58.3).

É de grande importância avaliar não só os papéis das terapias ocidentais convencionais, mas também práticas complementares tradicionais, tais como a medicina alternativa. Há muito interesse entre médicos e pacientes em identificar medidas efetivas para promover a eliminação, dissolução e prevenção do cálculo urinário<sup>28</sup>. Assim, a hipótese proposta é que terapias com ervas alteram a composição urinária, mudando a supersaturação, reduzindo a formação de cálculos, eliminando e/ou dissolvendo os cálculos urinários<sup>16,17,45</sup>.

Portanto, tratamentos alternativos, como os tradicionais à base de ervas, podem complementar a farmacoterapia para a prevenção e/ou tratamento da litíase urinária, talvez com menos despesa e menos efeitos colaterais, como revisado por Miyaoka e Monga<sup>1,14</sup>. Teoricamente, um medicamento fitoterápico eficaz para urolitíase pode inibir o crescimento de nucleação, ou agregação de cristais, ou poderia ajudar com a expulsão de pequenos cristais por meio de um efeito sobre a adesão urotelial ou por um mecanismo de ação diurética<sup>1</sup>.

Assim, grande interesse tem surgido entre médicos e pacientes para identificar medidas efetivas para alcançar analgesia durante a cólica renal, promover a passagem ou dissolução do cálculo e prevenir a recorrência da litíase urinária<sup>1,28</sup>.

### ESTUDOS CIENTÍFICOS E EFICÁCIA DO *P. NIRURI* PARA O TRATAMENTO DA LITÍASE URINÁRIA

Historicamente, as plantas do gênero *Phyllanthus* têm sido utilizadas pela medicina alternativa no tratamento

de várias doenças, em especial aquelas relacionadas a problemas hepáticos e renais<sup>22</sup> que teriam efeitos terapêuticos na litíase urinária<sup>22,25</sup>. *Phyllanthus niruri* é uma planta tradicionalmente usada na medicina popular brasileira para o tratamento de algumas condições patológicas, incluindo urolitíase<sup>45</sup>. O efeito do *P. niruri* na litíase urinária começou a ser cientificamente avaliado pela primeira vez por Mello *et al* na década de 1980 por meio de estudos realizados em seres humanos e em animais de experimentação. Estudos clínicos têm demonstrado que o *P. niruri* não tem toxicidade aguda ou crônica e dados preliminares sugerem efeitos que promovem a eliminação de cálculos em pacientes formadores de urolitíase, assim como diminuição dos níveis de cálcio em pacientes hipercaleiúricos<sup>24,46</sup>.

O papel do extrato aquoso de *P. niruri* tem sido explorado para prevenção e tratamento de urolitíase cálcica. Experimentalmente, *P. niruri* inibe a endocitose de cristais de oxalato de cálcio através de células tubulares renais (MDCK), sem evidências de citotoxicidade ou alterações bioquímicas do meio de cultura<sup>24</sup>. O tratamento com a erva mostrou ter um efeito inibitório sobre o crescimento dos cristais de oxalato de cálcio, como resultado da incorporação de uma quantidade maior de inibidores específicos de cálculos (GAGs) dentro do cálculo que faz com que se tornem mais macios e menores<sup>17,47</sup>. O atual papel dos GAGs na urolitíase tem sido extensamente avaliado e discutido. GAGs, em especial sulfato de condroitina, liga-se a sítios de crescimento de cristais e inibem sua agregação. Recentemente, um estudo experimental<sup>24</sup> mostrou que o *P. niruri* não preveniu o crescimento de cálculos pré-formados, no entanto, interferiu no depósito do cristal e substancialmente modificou a forma e a textura dos cálculos. Este achado levanta a possibilidade para uma alternativa no uso do *P. niruri*, isto é, a de induzir alterações nos cálculos que podem contribuir em sua eliminação e/ou dissolução. Terapia médica expulsiva tem sido recomendada para promover a passagem do cálculo renal e diminuir a necessidade de litotripsia extracorporeal por ondas de choque (LECO) ou mínima cirurgia invasiva. Recentemente, autores<sup>45</sup> observaram que pacientes submetidos à litotripsia extracorporeal e tratados com *Phyllanthus niruri* durante três meses apresentaram menor incidência de

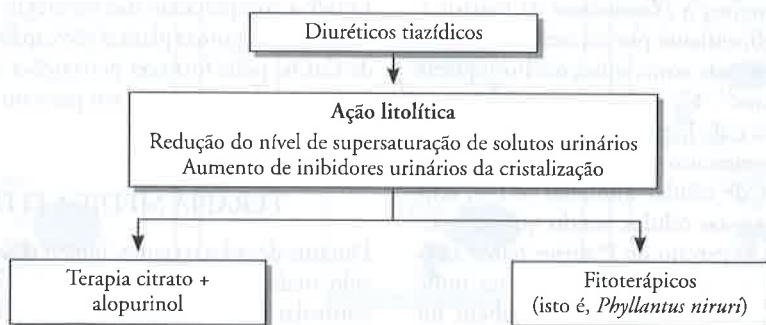


Figura 58.3 – Diferentes aspectos da terapia médica litolítica<sup>16</sup>.



fragmentos residuais de cálculos, principalmente os de localização em cálice inferior em comparação com pacientes não tratados. De acordo com estes investigadores, a eficácia e a ausência de efeitos colaterais do *Phyllanthus* ajudou a melhorar os resultados globais após litotripsia extracorporeal por ondas de choque (LECO) e poderia ser útil tanto como uma alternativa ou uma terapia coadjuvante no tratamento da litíase urinária<sup>45</sup>. Outro estudo recente<sup>28</sup> revisou nove agentes (*Tribulus terrestris*, *Arctostaphylos pungens*, *Orthosiphon stamineus* e *grandiflorus*, *Dolichos biflorus*, *Cyclea peltata*, *Crataeva nurvala*, *Rotula aquática lour*, *Sangesarmahi* e *Phyllanthus niruri*) mais comuns utilizados na medicina alternativa apropriada para urolitíase e concluiu que o melhor estudo até o momento é o composto de *P. niruri*. Infelizmente, ensaios clínicos têm sido limitados a um número pequeno de pacientes que são pobremente caracterizados por composição de cálculos ou fatores de risco urinário<sup>47</sup>. Neste sentido, revisão recente realizada por Boim *et al*, concluíram que os estudos disponíveis até o momento, apesar de pouco abundantes, apontam para efeitos benéficos do *Phyllanthus*, o qual induz ao relaxamento ureteral, interfere na excreção de promotores da cristalização urinária de cálcio ou ajuda a limpar fragmentos de cálculos após litotripsia<sup>14</sup>.

## CONCLUSÃO

Com essas propriedades citadas preliminarmente, *P. niruri* parece representar uma alternativa de baixo custo e sem toxicidade alguma, na prevenção e tratamento da urolitíase cálcica. Assim, de acordo com esses achados, o efeito do *P. niruri* deve ser novamente avaliado em pacientes litíásicos, podendo ter aplicação terapêutica eficaz em portadores de cálculos urinários e papel profilático em pessoas que são de alto risco, mas que ainda não tenham desenvolvido urolitíase. Essas evidências servem de incentivo aos pesquisadores, reforçando a necessidade de mais estudos para validar esses achados preliminares, incluindo o levantamento de dados sobre a eliminação e/ou dissolução de cálculos renais em pacientes formadores dessa doença.

## Agradecimentos

À colaboração e coautoria no texto dos acadêmicos de medicina: Ana Paula Viana de Siqueira, Ariane Fernanda Justulin, Roberta Natália Medina e Luis Ayusso Neto.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Miyaoka R, Monga M. Use of traditional chinese medicine in the management of urinary stone disease. *Inter Braz J Urol* 2009; 35: 396-405.
- Tostes V, Cardosos LR. Revisão: recentes avanços em litíase urinária. *J Bras Nefrol* 2001; 23: 166-73.
- Bartoletti R, Cai T, Mondaini N *et al*. Epidemiology and risk factors in urolithiasis. *Urol Int* 2007; 79(Suppl 1): 3-7
- Worcester EM, Coe FL. Calcium kidney stones. *N Engl J Med* 2010; 363: 954-963.
- Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA *et al*. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int* 2003; 63: 1817-1823.
- Fernandez-Rodriguez A, Arrabal-Martín M, Garcia-Ruiz MJ *et al*. Papel de las tiazidas en la profilaxis de La litiasis cálcica recidivante. *Actas Urol Esp* 2006; 30: 305-309.
- Saigal CS, Joyce G, Timilsina AR. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? *Kidney Int* 2005; 68: 1808-1814.
- Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ III *et al*. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 804-811.
- Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293: 455-462.
- Spangler M, Phillips BB, Ross MB, Moores KG. Calcium supplementation in postmenopausal women to reduce the risk of osteoporotic fractures. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 309-318.
- Borghì L, Meschi T, Amato F *et al*. Urinary volume, water and recurrences idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996; 155: 839-843.
- Pak CY. Kidney stones. *Lancet* 1998; 35: 1797-1801.
- Hosking DH, Enckson SB, van den Berg CJ *et al*. The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *J Urol* 1983; 130: 115-118.
- Boim MA, Heilberg IP, Schor N. *Phyllanthus niruri* as a promising alternative treatment for nephrolithiasis. *Inter Braz J Urol* 2010; 36: 657-664.
- Matlaga BR, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. *J Urol* 2007; 177: 31-38.
- Khaskhali MH, Byer KJ, Khan SR. The effect of calcium on calcium oxalate monohydrate crystal-induced renal epithelial injury. *Urol Res* 2009; 37: 1-6.
- Lieske JC, Toback FG. Renal cell-urinary crystal interactions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 349-355.
- Tsujihata M, Yoshimura K, Tsujikawa K *et al*. Fibronectin inhibits endocytosis of calcium oxalate crystals by renal tubular cells. *Int J Urol* 2006; 13: 743-746.
- Lieske JC, Leonard R, Toback FG. Adhesion of calcium oxalate monohydrate crystal to renal epithelial cells is inhibited by specific anions. *Am J Physiol* 1995; 268: F604-F612.
- Halberstein RA. Medicinal plants: historical and cross-cultural usage patterns. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 686-699.
- Mellinger CG. Caracterização estrutural e atividade biológica de carboidratos de *phyllanthus niruri* (quebra-pedra) [monografia na Internet]. Curitiba (PR). Universidade Federal do Paraná, 2006. [acesso em 2009 fev 20]. Disponível em: <http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/1884/8029/1/tese%20doutorado%20completa.pdf>
- Barros ME, Boim MA, Schor N. Chá de quebra-pedra (*Phyllanthus niruri*) e litíase urinária. In: Cruz J, Barros RT, Kirsztajn GM, Cruz HMM (eds). *Atualidades em Nefrologia 10*. São Paulo: Sarvier; 2008. pp. 343-348.
- Paulino NJ. *Análise Farmacológica de Extrato Hidroalcoólico de Phyllanthus Urinaria e de seus Constituintes sobre a Traqueia Isolada de Cobaia*. [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo Departamento de Medicina Nefrologia; 1996.
- Barros ME, Lima R, Mercuri LP. Effect of extract of *Phyllanthus niruri* on crystal deposition in experimental urolithiasis. *Urol Res* 2006; 34: 351-357.
- Mello JF. Plants in traditional medicine in Brazil (abstract). *J Ethnopharmacol* 1980; 2: 49.
- Torres DSC, Cordeiro I, Giulietti AM. O gênero *Phyllanthus* L. (Euphorbiaceae) na Chapada Diamantina, Bahia, Brasil. *Acta Bot Bras*. 2003 Jun; 17: 265-278. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010233062003000200009&lng=PT](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010233062003000200009&lng=PT)
- Taylor L. Tropical plant database. Database file for chanca piedra (*Phyllanthus niruri*, amarus). [acesso em 2001 set 20]. Disponível em: <http://www.rain-tree.com/chanca.htm>



28. Kieley S, Dwivedi R, Monga M. Ayurvedic medicine and renal calculi. *J Endourol* 2008; 22: 1613-1616.
29. Malini MM, Lenin M, Varalakshmi P. Protective effect of triterpenes on calcium oxalate crystal-induced peroxidative changes in experimental urolithiasis. *Pharmacol Res* 2000; 41: 413-418.
30. Vidya L, Lenin M, Varalakshmi P. Evaluation of the effect of triterpenes on urinary risk factors of stone formation in pyridoxine deficient hyperoxaluric rats. *Phytother Res* 2002; 16: 514-518.
31. Vidya L, Malini MM, Varalakshmi P. Effect of pentacyclic triterpenes on oxalate-induced changes in rat erythrocytes. *Pharmacol Res* 2000; 42: 313-316.
32. Bagalkotkar G, Sagineedu SR, Saad MS, Stanslas J. Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn and their pharmacological properties: a review. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58: 1559-1570.
33. Castro-Chaves C, Cunha AMF, Cruz GMC, Oliveira DV. O *Phyllanthus niruri* L. induz caliurese dissociada da diurese e da natriurese em ratos acordados. *Rev Bras Farmacogn* 2002; (Suppl): 2-4.
34. Rajeshkumar NV, Kuttan R. *Phyllanthus amarus* extract administration increases the life span of rats with hepatocellular carcinoma. *J Ethnopharmacol* 2000; 73: 215-219.
35. Naik AD, Juvekar AR. Effects of alkaloidal extract of *Phyllanthus niruri* on HIV replication. *Indian J Med Sci* 2003; 57: 387-393.
36. Ogata T, Higuchi H, Mochida S. HIV-1 reverse transcripase inhibitor from *Phyllanthus niruri*. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992; 1937-1944.
37. Miguel OG, Calixto JB, Santos AR *et al*. Chemical and preliminary analgesic evaluation of geraniin and furosin isolated from *Phyllanthus sellowianus*. *Planta Med* 1996; 62: 146-149.
38. Bandyopadhyay SK, Pakrashi SC, Pakrashi A. The role of antioxidant activity of *Phyllanthus emblica* fruits on prevention from indomethacin induced gastric ulcer. *J Ethnopharmacol* 2000; 70: 171-176.
39. Kiemer AK, Hartung T, Huber C, Vollmar AM. *Phyllanthus amarus* has anti-inflammatory potential by inhibition of iNOS, COX-2, and cytokines via the NF- $\kappa$ B pathway. *J Hepatology* 2003; 38: 289-297.
40. Khanna AK, Rizvi F, Chander R. Lipid lowering activity of *Phyllanthus niruri* in hyperlipemic rats. *J Ethnopharmacol* 2002; 82: 19-22.
41. Calixto JB, Santos AR, Cechinel Filho V, Yunes RA. A review of the plants of the genus *Phyllanthus*: their chemistry, pharmacology, and therapeutic potential. *Med Res Rev* 1998; 18: 225-258.
42. Franceschi V. Calcium oxalate in plants. *Trends Plant Sci* 2001; 6: 331.
43. Franceschi VR, Nakata PA. Calcium oxalate in plants: formation and function. *Annu Rev Plant Biol* 2005; 56: 41-71.
44. Ryall RL. The future of stone research: rummaging in the attic, Randall's plaque, nanobacteria, and lessons from phylogeny. *Urol Res* 2008; 36: 77-97.
45. Micali S, Sighinolfi MC, Celia A *et al*. Can *Phyllanthus niruri* affect the efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stones? A randomized, prospective, long-term study. *J Urol* 2006; 176: 1020-1022.
46. Nishiura JL, Campos AH, Boim MA *et al*. *Phyllanthus niruri* normalizes elevated urinary calcium levels in calcium stone forming (CSF) patients. *Urol Res* 2004; 32: 362-366.
47. Barros ME, Schor N, Boim MA. Effects of an aqueous extract from *Phyllanthus niruri* on calcium oxalate crystallization in vitro. *Urol Res* 2003; 30: 374-379.

**Métodos Dialíticos**



## PD FIRST – VANTAGENS DA DIÁLISE PERITONEAL COMO PRIMEIRA ESCOLHA DE TRATAMENTO

Henrique Luiz Carrascossi  
José Luiz Saheb



### INTRODUÇÃO

Há aproximadamente três décadas a diálise peritoneal (DP) no Brasil e no mundo vem sendo utilizada como uma alternativa de terapia renal substitutiva (TRS). Nos últimos anos, com o avanço na técnica, o uso de antibióticos profiláticos e a introdução de novas soluções mais biocompatíveis, a DP tornou-se uma ótima alternativa, com sobrevida melhor, menor custo e melhor qualidade de vida<sup>1</sup>. A prevalência de pacientes em DP é variável, dependendo da região tendo, por exemplo, mais de 70% de prevalência no México e em Hong Kong, 20% no Canadá, 10% no Brasil e em torno de 8% nos Estados Unidos e Uruguai<sup>2</sup>. Em nosso Serviço em Araraquara, interior de São Paulo, temos uma prevalência de aproximadamente 20% de pacientes em DP. Um bom manejo das complicações dos cateteres, um bom treinamento do paciente com profissionais bem capacitados e melhor política de incentivo financeiro à modalidade podem ajudar a aumentar a utilização da DP, principalmente como primeiro tratamento, onde os resultados são melhores.

### POR QUE DIÁLISE PERITONEAL ANTES DA HEMODIÁLISE?

Iniciar o TRS em DP é melhor por vários motivos. Melhor sobrevida, principalmente nos primeiros dois anos de tratamento, comparada à hemodiálise (HD) parece ser um dos principais<sup>3</sup>. A manutenção da função renal residual por mais tempo é mais uma vantagem da DP em relação à HD<sup>4</sup>. Nos últimos anos, as taxas de infecções e hospitalizações dos pacientes em DP vêm sendo me-

nores se comparadas a pacientes em HD<sup>3,5</sup>. Além disso, a DP oferece maior flexibilidade e liberdade de horários ao paciente com conseqüente melhor qualidade de vida<sup>6</sup>.

### SOBREVIDA

Os estudos vêm mostrando resultados conflitantes quando comparamos a mortalidade após 3 a 5 anos do início da TRS na DP e na HD<sup>1</sup>. Um estudo americano com mais de 398 mil pacientes entre 1995 e 2000 mostrou sobrevida igual ou maior dos pacientes em DP em relação à HD, exceto em pacientes diabéticos idosos, em que a mortalidade foi maior nos pacientes em DP<sup>7</sup>. Já outro trabalho da *Danish Terminal Uremia Registry*, com mais de 7.000 pacientes, mostrou que a mortalidade nos dois primeiros anos de diálise foi menor nos pacientes em DP em relação à HD<sup>8</sup>, resultado esse relatado também por um estudo canadense<sup>9</sup>. Um outro estudo também mostrou que o risco de morte dos pacientes que iniciaram em DP foi 8% menor que os que iniciaram em HD<sup>10</sup>. Neste contexto, ao contrário da ideia passada de que a mortalidade de pacientes em HD era menor do que os em DP, observamos que, principalmente no início da TRS (primeiros anos), os pacientes em DP morrem menos, sendo essa uma grande vantagem para o incentivo à *PD First*.

### MANUTENÇÃO DA FUNÇÃO RENAL RESIDUAL

Sabemos que a função renal residual (FRR) é extremamente importante e está diretamente relacionada à sobrevida dos pacientes em diálise, sendo também decisiva para melhor adequação dos pacientes em diálise, princi-



palmente em DP. Com perda da FRR temos diminuição da depuração de toxinas urêmicas de baixo e médio peso molecular, diminuição da síntese de eritropoietina com consequente anemia e maior dificuldade de adequação pelo aumento do fósforo, sódio e maior retenção hídrica. Um estudo mostrou que os pacientes em DP têm risco 65% menor de perda de FRR em relação a pacientes em HD, principalmente no primeiro ano de diálise<sup>11</sup>.

### MENORES TAXAS DE INFECÇÕES E HOSPITALIZAÇÕES

A infecção principalmente com evolução para sepse é, após doenças cardiovasculares, a principal causa de morte em pacientes em TRS<sup>3</sup>. As taxas de infecção nos pacientes em HD são até quase três vezes maiores do que nos pacientes em DP<sup>3</sup>. As taxas de hospitalização por sepse também são maiores no pacientes em HD, chegando a ser o dobro nos pacientes no início do tratamento<sup>12</sup>, talvez pelo grande uso de acessos vasculares temporários com cateteres em veias centrais. O risco de morte por sepse chega a ser duas vezes maior no pacientes em HD comparados aos em DP<sup>13</sup>.

### MAIOR SOBREVIDA DO ENXERTO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS

Um estudo americano sugere que os pacientes que foram transplantados provenientes da DP (ou com pelo menos 50% do tempo de TRS em DP) tiveram probabilidade de 3% menor de falência do enxerto e 6% menor de morte quando comparada a pacientes provenientes da HD<sup>14</sup>.

### MELHOR QUALIDADE DE VIDA

O paciente em DP tem a oportunidade de realizar o tratamento em sua própria casa, com uma maior flexibilidade de horário e liberdade para trabalhar e viajar, principalmente na modalidade automática com cicladora (DPA). Ao contrário da HD, na qual o paciente tem o horário fixo de tratamento onde muitos têm que viajar horas até o centro de diálise, o paciente em DP tem maior maleabilidade quanto a seu tempo, não necessitando de se locomover grandes distâncias até o centro de diálise com grande frequência, indo em média apenas uma vez ao mês para consulta e exames, e isso faz com que a satisfação e a qualidade de vida do paciente em DP sejam melhores<sup>1</sup>.

Um estudo multicêntrico com mais de 700 pacientes em diálise mostrou que os pacientes em DP são até 1,5 vez mais satisfeitos com seu tratamento do que os pacientes em HD<sup>15</sup>.

### IMPLANTE DE CATETER PELO NEFROLOGISTA

Sabemos da dificuldade de alguns centros no implante do cateter de diálise peritoneal (Tenckhoff), mais pela

necessidade de um profissional, geralmente cirurgião, para a realização do implante, e isso com certeza é, muitas vezes, o fator mandatório para a subutilização da DP em alguns pacientes, pois há frequentemente dificuldade na disponibilidade de horário do cirurgião para a realização do implante e, às vezes, a espera é tão grande que esse paciente acaba desistindo da DP ou até mesmo necessitando realizar HD de urgência. Enquanto em Hong Kong quase 100% dos cateteres são implantados por nefrologistas pela técnica de Seldinger, a qual facilita muito o implante para o próprio nefrologista e diminui muito os riscos ao paciente durante o implante, na Inglaterra mais de 70% dos cateteres são implantados por cirurgiões<sup>16</sup>. Sabe-se que nos centros onde o nefrologista implanta os cateteres há aumento em torno de 30% no número de paciente em DP em relação a centros onde o cirurgião realiza os implantes<sup>17,18</sup>. Em nosso centro de diálise em Araraquara, interior de São Paulo, o implante é realizado pelo nefrologista com a técnica de Seldinger auxiliado pela própria enfermeira responsável pela DP, sendo nossos resultados muito bons, com taxa de complicação e translocação de cateter próxima a zero. Com certeza, o treinamento dos nefrologistas para o implante do cateter, principalmente com a técnica de Seldinger, é muito importante para o sucesso de um programa de DP.

### CONCLUSÕES

A DP é ainda uma modalidade subutilizada em nosso país. Com maior educação e informação dos pacientes e com melhor treinamento dos nefrologistas quanto às novas soluções mais biocompatíveis, melhores técnicas para o implante de cateter com maior segurança e com o avanço no tratamento das infecções, poderemos oferecer um tratamento muito mais eficiente e benéfico para todos os que necessitam de diálise. Todos os fatores favoráveis à maior utilização da modalidade devem ser avaliados quanto aos benefícios da DP First.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaudhary K, Sangha H, Khanna R. Peritoneal dialysis first: rationale. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 447-456.
2. Lameire N, Van Biesen W. Epidemiology of peritoneal dialysis: a story of believers and nonbelievers. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 75-82.
3. U. S. Renal Data System: USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas on Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2009.
4. Wang AY, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 1726-1732.
5. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 869-876.
6. Rubin HR, Fink NE, Plantinga LC et al. Patient ratings of dialysis care with peritoneal dialysis VS hemodialysis. *JAMA* 2004; 291: 697-703.
7. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2004; 66: 2389-2401.

8. Heaf JG, lokkegaard H, Madsen M: Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 112-117.
9. Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M *et al.* Hemodialysis versus peritoneal dialysis: A comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney* 1997; 30: 334-342.
10. Weinhandl ED, Foley RN, Gilbertson DT *et al.* Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 499-506.
11. Wang AY, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 1726-1732.
12. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 869-876.
13. Powe NR, Jaar B, Furth SL, Hermann J, Briggs W. Septicemia in dialysis patients: Incidence, risk factors and prognosis. *Kidney Int* 1999; 55: 1081-1090.
14. Goldfarb-Rumyantzen AS, Hurdle JF, Scandling JD *et al.* The role of pretransplantation renal replacement therapy modality in Kidney allograft and recipient survival. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 537-549.
15. Rubin HR, Fink NE, Plantinga LC *et al.* Patient ratings of dialysis care with peritoneal dialysis vs hemodialysis. *JAMA* 2004; 291: 697-703.
16. Li PK, Chow KM: Importance of peritoneal dialysis catheter insertion by nephrologists: practice makes perfect. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3499-504.
17. Asif A, Pflederer TA, Vieira CF *et al.* Does catheter insertion by nephrologists improve peritoneal dialysis utilization? A multicenter analysis. *Semin Dial* 2005; 18: 157-160
18. Wilkie M, Wild J. Peritoneal dialysis access results from a UK survey. *Perit Dial Int* 2009; 29: 355-357.

## MEDIDAS RELACIONADAS AO BEM-ESTAR DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA MANTIDOS EM HEMODIÁLISE

Paulo Roberto Santos



### INTRODUÇÃO

Bem-estar, de acordo com o dicionário, é definido como um estado de perfeita satisfação física ou moral<sup>1</sup>. Avaliar o bem-estar de uma pessoa poderia ser tão simples quanto perguntar: como você se sente? Porém, uma única pergunta não é bastante para estimar todas as dimensões relacionadas com o bem-estar. O bem-estar é, sem dúvida, determinado por inúmeros e diversos aspectos. Estes podem ser listados facilmente pela maioria das pessoas: saúde física e mental, liberdade, autonomia, gozo pleno das habilidades físicas, adaptação social, expressão satisfatória da sexualidade, atitudes positivas diante de problemas e dificuldades, espiritualidade (no sentido existencial e não necessariamente religioso) e muitos outros. Cientificamente, o bem-estar tem sido conceituado sob três aspectos<sup>2</sup>: 1. estar no controle da sua vida (ou seja, julgar valioso e importante o que se faz); 2. como um estado (soma de momentos felizes); e 3. como um traço (interpretação positiva das experiências de vida). Com base nesses marcos conceituais, há alguns instrumentos concebidos para fornecer medidas do bem-estar<sup>3-5</sup>, mas nenhum deles foi utilizado em estudos na área da nefrologia. No contexto da doença renal crônica dialítica, os principais instrumentos para medidas relacionadas ao bem-estar são os que avaliam qualidade de vida, sintomas depressivos, modos de enfrentamento aos problemas (*coping*) e aspectos da sexualidade, do suporte social e da espiritualidade.

As características da doença renal crônica avançada e das diversas modalidades dialíticas influenciam sobremaneira o bem-estar dos pacientes<sup>6,7</sup>. São vários os estressores e as dificuldades associados à doença e à terapia dialítica: duração das sessões de hemodiálise, com conseqüente limitação do tempo dedicado a outras ativida-

des, dificuldades para manter o emprego, necessidade de restrições dietéticas, em especial a restrição da ingestão de líquidos, distância entre moradia e local de tratamento e diminuição da capacidade funcional ao longo do tempo que impõe limites na realização de diversas atividades do dia a dia<sup>8</sup>. Portanto, o bem-estar dos pacientes em hemodiálise depende de estratégias, sentimentos e valorações nem sempre possíveis de ser revelados pelas medidas objetivas classicamente adotadas na prática clínica, como os exames físico, laboratorial e de imagem. Torna-se então necessária a avaliação de aspectos subjetivos, principalmente mediante instrumentos geradores de medidas, para se ter acesso a percepções, sentimentos e valorações. Está fora do escopo do capítulo, voltado para a prática clínica, abordar questões teóricas acerca de propriedades psicométricas de instrumentos que geram medidas relacionadas a aspectos subjetivos. Mas, de maneira simples, todos os instrumentos que dão origem a medidas relacionadas ao bem-estar são baseados na teoria da medida-do-item, isto é, uma medida indireta de um valor mediante respostas a uma série de questões (itens). A relevância e a utilidade de se obter dados referentes à autopercepção já são reconhecidas, seja como forma de avaliar a qualidade da terapia, seja para aumentar a aderência (pacientes aderem mais a terapias que são autopercebidas positivamente), seja, ainda, como forma de prever desfechos desfavoráveis: *drop-outs*, hospitalização e morte.

Por tudo isso, os profissionais responsáveis pelo cuidado do paciente com doença renal crônica em hemodiálise precisam familiarizar-se com as medidas relacionadas ao bem-estar dos pacientes, tanto para compreender os estudos cada vez mais comuns sobre esses aspectos como para incluir em sua prática clínica o uso



rotineiro do monitoramento do bem-estar dos seus pacientes, ou até mesmo com o propósito de iniciar projetos de pesquisas nesta área. Em função desse contexto, o capítulo foi delineado como se segue. Primeiro, apresentamos os instrumentos disponíveis e mais utilizados para avaliação de aspectos subjetivos concernentes ao bem-estar dos pacientes tratados com hemodiálise. Segundo, o capítulo faz uma revisão da literatura sobre os potenciais determinantes de bem-estar, com inclusão de nossos estudos realizados com amostra de pacientes da cidade de Sobral, Região Norte do Ceará. Finalmente, na falta de evidências de níveis I e II, o capítulo tenta indicar possíveis intervenções para a melhora do bem-estar dos pacientes dialíticos, permitindo, neste ponto, ao autor expressar suas opiniões.

## INSTRUMENTOS DISPONÍVEIS

Serão descritos sucintamente os principais instrumentos usados na área de nefrologia e que englobam as seguintes medidas inerentes ao bem-estar: qualidade de vida, depressão, funções sexuais masculina e feminina, *coping* (modo de enfrentamento) e espiritualidade.

A definição de qualidade de vida pela Organização Mundial da Saúde<sup>9</sup> influenciou o constructo dos instrumentos propostos a medir nível de qualidade de vida. Ao defini-la como a "percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de valores nos quais ele vive (...)", a caracteriza pela subjetividade e multidimensionalidade<sup>9</sup>. Visto isto, todos os instrumentos para a medida da qualidade de vida foram construídos para enfatizar as várias dimensões inerentes à definição: saúde física, mental, aspectos sociais e emocionais. Por esse motivo, a utilização da medida de qualidade de vida vem disseminando-se como uma medida resumida e central de bem-estar por aglutinar avaliação subjetiva (auto percepção) e diversas dimensões não hierarquizadas. Há vários instrumentos validados e com extensa aplicação tanto entre doentes na prática clínica como entre saudáveis em enquetes populacionais. Em nefrologia, o instrumento mais usado para a medida do nível de qualidade de vida é o *Medical Outcomes Study Questionnaire 36-Item Short Form Survey*, conhecido como SF-36. O SF-36 é um instrumento genérico, isto é, não contém questões específicas sobre doença renal crônica e terapia dialítica. Mesmo assim, é o mais utilizado em nefrologia, sendo adotado por estudos renomados como o DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) e o HEMO (*Reduction of Morbidity and Mortality among Hemodialysis Patients*). Desenvolvido nos Estados Unidos por Ware e Sherbourne<sup>10</sup>, o SF-36 é utilizado em diversos países entre pessoas saudáveis para estimar o nível populacional de qualidade de vida. No Brasil, foi traduzido e validado culturalmente por Cicconelli *et al* em 1997<sup>11</sup>, e desde então se tornou o instrumento para a medida de qualidade de vida mais popular<sup>12</sup>. De fácil aplicação clínica, sua administração dura em média 30 minutos. Pode ser empregado como formulá-

rio ou com a participação de entrevistador, o que facilita sua aplicação entre analfabetos e pessoas de baixo nível cultural. O SF-36 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, limitação por aspectos emocionais e saúde mental. Além do SF-36, o instrumento WHOQOL<sup>13</sup>, desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde, merece destaque porque inclui dois aspectos de relevância entre renais crônicos não englobados pelo SF-36: função sexual e sono. Porém, o WHOQOL tem sido menos utilizado em nefrologia. Ele é mais extenso do que o SF-36, contém 100 itens, o que aumenta seu tempo de aplicação. Além do SF-36 e do WHOQOL, que são do tipo genérico, vale a pena citar o *Kidney Disease and Quality of Life (KDQOL)*<sup>14</sup>, adotado pelo *US Renal Data System*. Na verdade, o KDQOL possui 80 itens porque associa os 36 itens genéricos do SF-36 com mais 44 itens específicos da doença renal crônica dialítica referentes às dimensões sintomas/problemas, efeito da doença renal, sobrecarga da doença renal, papel profissional, função cognitiva, qualidade da interação social, função sexual e sono, suporte social, estímulo por parte da equipe de diálise e satisfação do paciente.

Sintomas depressivos são muito prevalentes entre pacientes mantidos em hemodiálise<sup>15</sup>. Existem determinados instrumentos para avaliar depressão. Entre estes sobressai o inventário de Beck como instrumento-padrão mais utilizado<sup>16</sup>, o qual engloba 21 categorias de sintomas. Cada categoria tem quatro níveis de gravidade, pontuados de 0 (nenhum) a 3 (mais grave). Enquanto o escore final é a soma das pontuações, o ponto de corte capaz de classificar o indivíduo como deprimido encontra-se entre 14 e 16, como validado no tocante ao padrão-ouro do diagnóstico de depressão maior obtido por médico psiquiatra. Apesar do renome do inventário de Beck, temos utilizado o *Epidemiological Studies Depression Screening Index (CES-D)*, cuja vantagem é ser constituído por menos questões<sup>17</sup>. São apenas 10 itens em sua versão resumida, e cada item gera pontos de 0 a 30. No estudo do DOPPS, foi considerado o ponto de corte maior ou igual a 10 para a classificação de pacientes deprimidos<sup>18,19</sup>.

Cabe destacar: entre pacientes em diálise, a sexualidade masculina é mais bem estudada do que a feminina. Contudo, estão disponíveis instrumentos validados para avaliar tanto a sexualidade masculina como a feminina. Por exemplo: o Índice Internacional de Função Erétil (IIFE), específico para avaliação da sexualidade masculina, é amplamente utilizado<sup>20</sup>. Na maioria dos estudos entre homens mantidos em hemodiálise, as seis questões focalizadas na disfunção erétil são as mais utilizadas, mas o instrumento também contém questões que englobam as áreas de função orgástica (2 itens), desejo sexual (2 itens), satisfação com a relação sexual (3 itens) e satisfação com a vida sexual como um todo global (2 itens). O IIFE dá origem a escores que permitem classificar os indiví-

duos em quatro categorias: sem disfunção erétil, com disfunção mínima, moderada ou avançada. Em contrapartida, o Índice de Função Sexual Feminina (FSFI) é composto de 19 itens e engloba seis domínios referentes à sexualidade feminina, a saber: desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor<sup>21</sup>. Embora a pontuação gerada pelo instrumento varie de 2 a 36, o instrumento recomenda pontuação inferior a 26 como indicador de disfunção sexual.

Outra medida relacionada ao bem-estar é o *coping*, traduzido para o português como modo de enfrentamento, caracterizado este como o conjunto de esforços cognitivos e comportamentais para administrar, reduzir ou tolerar problemas ou situações estressantes. Segundo Lazarus e Folkman<sup>22</sup>, o modo de enfrentamento pode ser orientado para o problema, quando o indivíduo encara as situações difíceis com vistas a modificá-las, ou para a emoção, se o indivíduo busca alívio mediante distanciamento do problema com atitudes emotivas. Exemplo de esforço orientado para o problema: "Descobre mais sobre a situação para lidar melhor com ela". Exemplo de esforço orientado para a emoção: "Come ou fuma mais que o habitual". Há inúmeras constatações de que o modo de enfrentamento entre pacientes com doenças crônicas é capaz de influenciar o grau de bem-estar vivenciado<sup>23-25</sup>. Com base na teoria de Lazarus e Folkman<sup>22</sup>, foram criados vários instrumentos para a classificação do modo de enfrentamento mais característico de um indivíduo. Preferimos aqui comentar sobre o instrumento que aplicamos em nossos estudos, o inventário de Jalowiec<sup>26,27</sup>. Este contém, em sua primeira versão de 1981, 40 itens com assertivas típicas do modo de enfrentamento orientado para a emoção (25 itens) e orientado para o problema (15 itens). Nessa primeira versão, os resultados são apresentados como a frequência com a qual os dois modos de enfrentamento são utilizados. Na segunda versão de 1991, o inventário de Jalowiec ganha mais itens (total de 60 itens), o que permite gerar resultados referentes não somente a dois modos, mas sim a oito modos de enfrentamento: confrontivo, evasivo, sustentativo, autoconfiante, emotivo, paliativo, otimista e fatalista<sup>27</sup>. Nossa experiência em pesquisas tem sido com a aplicação da primeira versão de 40 itens. Adotamos a primeira versão do mencionado inventário porque o menor número de itens permite sua aplicação em maior número de pacientes em menos tempo, facilita seu uso pelo entrevistador e proporciona maior aderência do entrevistado. E, ainda, é muito mais fácil envolver os diversos profissionais integrantes de uma unidade de diálise na interpretação de dois modos de enfrentamento em vez de oito. Enfatizaremos mais adiante o *coping* como um possível alvo de intervenções focadas na melhora do bem-estar.

Por fim, mais uma medida relacionada ao bem-estar é a espiritualidade. São poucos os estudos direcionados para a avaliação da espiritualidade de pacientes em hemodiálise<sup>28,29</sup>. Nesses estudos foram aplicados os instrumentos *Spiritual Well-Being Questionnaire*<sup>30</sup> e *Spiritual Belief Scale*<sup>28</sup>. O primeiro contém 20 itens que englobam

quatro domínios do bem-estar espiritual: pessoal, social, ambiental e transcendental. Os entrevistados avaliam como se sentem em relação aos 20 itens considerando o período dos últimos seis meses. O segundo instrumento – *Spiritual Belief Scale* – é mais simples, contém apenas quatro itens, cada item pontuando de 0 a 10. Dois abordam a percepção da espiritualidade sem conotação religiosa e os outros dois estimam a percepção da importância de se frequentar congregações religiosas.

Um amplo conhecimento sobre o nível de bem-estar, principalmente de qualidade de vida e variáveis associadas, foi adquirido no campo da nefrologia com a utilização dos instrumentos ora mencionados. Porém, esse conhecimento advém de estudos em sua maioria observacionais com delineamento transversal. Dessa forma, impossibilita-se assegurar sobre interações de causa e efeito e se ter evidências de nível I ou II sobre intervenções direcionadas para a melhora do bem-estar. Nesse contexto, a revisão das variáveis associadas à qualidade de vida e sintomas depressivos parece ser um bom ponto de partida para o início de uma reflexão necessária e urgente sobre como melhorar o bem-estar dos pacientes em diálise.

## VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO BEM-ESTAR

### VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E LABORATORIAIS

A medida relacionada ao bem-estar mais estudada entre pacientes em diálise é, sem dúvida, o nível de qualidade de vida. Durante os anos 1990, período em que ocorreu um aumento exponencial de trabalhos acerca de qualidade de vida<sup>31</sup>, os objetivos destes eram principalmente: 1. determinar o grau de rebaixamento da qualidade de vida dos pacientes em diálise em comparação à população geral; e 2. evidenciar as associações entre qualidade de vida e variáveis demográficas, como gênero e idade, e variáveis laboratoriais, como as utilizadas rotineiramente no acompanhamento da terapia dialítica: hemoglobina, creatinina, albumina e Kt/V. Nossos estudos na cidade de Sobral puderam abordar essas mesmas questões e, de maneira geral, nossos resultados são convergentes com aqueles de estudos internacionais e multicêntricos. Entre pacientes em diálise, os aspectos físicos do bem-estar são mais afetados do que os mentais<sup>32-34</sup>. Entretanto, medidas relacionadas ao bem-estar, como qualidade de vida e depressão, são preditoras de morbimortalidade<sup>35-37</sup>. Diferenças encontradas na população geral, no referente à pior qualidade de vida e à maior prevalência de depressão entre as mulheres, não são constatadas em amostras de pacientes dialíticos<sup>38-40</sup>. Conforme se percebe, os estressores associados à diálise são tão poderosos que se sobrepõem aos fatores ligados ao gênero, fazendo desaparecer as diferenças observadas na comparação entre homens e mulheres na população geral. A idade é outra variável na qual se evidenciam particularidades quando estudada no contexto da qualidade de vida. Assim, ao suposto, os idosos conseguem um bem-estar superior comparativamente aos pacientes jovens em diálise, e, ao

longo dos anos em diálise, eles também exibem piora dos aspectos físicos de qualidade de vida, porém não alteram ou até melhoram os aspectos mentais da qualidade de vida<sup>39,41,42</sup>. Essa adaptação positiva, relacionada ao bem-estar, especificamente em pacientes com mais idade em diálise, denota grande relevância clínica no contexto atual do aumento do número de idosos que iniciam tratamento dialítico. Finalmente, entre as variáveis demográficas, o subgrupo de pacientes submetidos à hemodiálise que por qualquer motivo não está apto ao transplante renal deve ser considerado de risco para pior qualidade de vida quando comparado aos pacientes em espera por transplante dos rins<sup>43</sup>. Entre as variáveis laboratoriais associadas à qualidade de vida, destacam-se a hemoglobina e a albumina. Níveis mais baixos de hemoglobina correlacionam-se com pior qualidade de vida<sup>44</sup>. A desnutrição, seja avaliada pelos níveis de albumina e creatinina, seja pela ingestão proteica ou por índices antropométricos, associa-se com a qualidade de vida, especialmente entre as mulheres, as quais apresentam rebaixamento da qualidade de vida quando classificadas como desnutridas ou submetidas à baixa ingestão calórica<sup>45</sup>. Como em diversos estudos, no contexto da hemodiálise convencional, nunca fomos capazes de demonstrar associação entre Kt/V e qualidade de vida<sup>44,46</sup>. Somente nos estudos realizados no âmbito das modalidades de hemodiálise não convencionais (hemodiálise noturna prolongada e diária de curta duração) é que se constata a influência positiva da maior dose e frequência de diálise sobre a qualidade de vida<sup>47-49</sup>.

#### DISTÂNCIA ENTRE DOMICÍLIO E UNIDADE DE DIÁLISE

Em nosso país, em regiões economicamente menos favorecidas, há um déficit do número de unidades de diálise em relação ao contingente populacional. As unidades concentram-se nos centros urbanos maiores ou em cidades-polo de macrorregiões. Somando-se a altíssima prevalência dos pacientes em hemodiálise em comparação aos mantidos em diálise peritoneal ambulatorial, temos como consequência, principalmente no Norte-Nordeste do Brasil, a necessidade dos pacientes percorrer extensos caminhos entre o domicílio e a unidade de tratamento<sup>50</sup>. Em nossa experiência, na Região Norte do Ceará, na unidade de diálise localizada na cidade de Sobral, a maioria dos pacientes (80%) em hemodiálise habita em municípios afastados. Esses pacientes enfrentam distâncias superiores a 100km e alguns chegam a passar a semana em albergues em Sobral por não terem condições de se deslocar das suas residências três vezes por semana durante anos. Conforme demonstrou estudo multicêntrico do DOPPS, pacientes que levavam mais tempo de viagem entre o domicílio e a unidade de diálise apresentavam pior qualidade de vida<sup>51</sup>. Contrariamente, não evidenciamos diferença no tocante a qualidade de vida, depressão, aderência ou não conformidades laboratoriais quando dividimos nossos pacientes em subgrupos de acordo com a distância entre casa e unidade de diálise (dado não publicado).

Nosso resultado diferente do DOPPS deve ser interpretado levando-se em conta o contexto sociocultural da região onde o estudo foi conduzido. Não só pacientes, mas também a população em geral da nossa região está acostumada e adaptada a enfrentar longas distâncias para ter acesso a todo tipo de serviço.

#### SEXUALIDADE

Como mencionado, a sexualidade dos homens em hemodiálise é mais bem estudada do que a das mulheres. Está bem estabelecido que a disfunção erétil é uma complicação comum da doença renal crônica dialítica<sup>52,53</sup>. Em nossa experiência, entre homens com idade de 20 a 50 anos, metade apresenta disfunção erétil em algum nível, e esta disfunção associa-se com o rebaixamento da saúde mental<sup>54</sup>. Por sua vez, embora a disfunção sexual entre as mulheres pareça ser tão prevalente como a da masculina, seus efeitos sobre o bem-estar são distintos daqueles entre os homens. Seethala *et al* encontraram 46% de disfunção sexual entre mulheres em hemodiálise, mas, diferentemente dos homens, tal disfunção não se correlacionou com o bem-estar<sup>55</sup>.

#### ESPIRITUALIDADE E SUPORTE SOCIAL

As associações entre espiritualidade e bem-estar são amplamente documentadas na literatura médica<sup>56-58</sup>. Em nefrologia, alguns estudos apontam melhor qualidade de vida e menos depressão entre pacientes em diálise que vivenciam maior percepção espiritual e religiosa da vida<sup>28,29</sup>. Adicionalmente, a religiosidade pode ser considerada um dos componentes do chamado suporte social, o qual pode ser caracterizado por vários tipos de recursos: psicológicos, materiais e educacionais. Neste prisma, a religiosidade deve ser entendida como um recurso psicológico capaz de proporcionar apoio emocional, amizades e círculo de confiança. De acordo com o estudo<sup>28</sup>, as pessoas identificadas como espiritualizadas exibiam melhor suporte social. Em corroboração, outro estudo<sup>59</sup> mostrou efeitos cumulativos da espiritualidade somada ao suporte social possíveis de explicar menor mortalidade e melhor bem-estar entre pacientes dialíticos. Além disso, o papel do suporte social é bem conhecido no referente aos sintomas depressivos<sup>60</sup>. Entre nossos pacientes em Sobral, não evidenciamos correlação entre índice de adaptação social – uma das opções entre as abordagens ao suporte social – e depressão<sup>61</sup>. Ainda que os resultados não apontem para uma associação independente entre adaptação social e depressão, o estudo trouxe à tona duas questões não aventadas: primeiro, uma prevalência considerável (14%) de abuso de substâncias pelos pacientes mantidos em hemodiálise<sup>62</sup>, e segundo, uma correlação linear positiva entre o índice de adaptação social e a idade<sup>61</sup>.

#### COPING

De modo intuitivo, a maioria das pessoas aceita que a maneira como o indivíduo enfrenta seus problemas acaba por influenciar seu grau de satisfação ou insatisfação com a vida. Cientificamente, encontra-se correlação



entre *coping* e qualidade de vida de pacientes em diversas situações clínicas<sup>23,63,64</sup>. Em um dos nossos estudos, pacientes em hemodiálise com *coping* centrado na emoção apresentaram pior qualidade de vida do que aqueles com *coping* centrado no problema<sup>65</sup>. Nossos pacientes centrados na emoção tinham pior qualidade de vida no concernente a quatro dimensões de qualidade de vida: capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, limitação por aspectos emocionais e saúde mental. O motivo é que pacientes com *coping* orientado para emoção se caracterizam por traços de personalidade do tipo passivo e por sentimentos de impotência, negação e recusa<sup>66,67</sup>. Felizmente, o *coping* de um indivíduo pode ser modificado. É possível, após condicionamento dirigido por psicoterapia, transformar um tipo de *coping* (menos favorável) em outro (mais favorável no inerente ao bem-estar)<sup>8</sup>. Assim, torna-se oportuna a ideia segundo a qual pacientes em diálise podem ser submetidos à psicoterapia para adquirirem modos de enfrentamento identificados com maior bem-estar.

## COMO MELHORAR O BEM-ESTAR

Como ponto de partida, ao refletir sobre como melhorar o bem-estar de pacientes em diálise, dois fatos devem ser considerados. Primeiro, apesar do grande número de trabalhos desenvolvidos nos últimos 20 anos sobre qualidade de vida em pacientes sob diálise, não há recomendações baseadas em evidências de nível I ou II em relação a como melhorar a qualidade de vida desses pacientes<sup>68</sup>. Segundo, mesmo com os avanços técnicos da diálise, do advento de melhor controle clínico das complicações da doença renal crônica e dos inúmeros *guidelines* com vistas à melhora da qualidade do tratamento dialítico, não houve melhora da qualidade de vida de pacientes submetidos à diálise durante os últimos dez anos<sup>69</sup>. Portanto, as metas relacionadas à qualidade da diálise e aos indicadores de controle de anemia, nutrição, dose de diálise, nível de fósforo, acesso vascular parecem não ser suficientes para garantir melhor qualidade de vida, pelo menos no contexto da hemodiálise convencional. O que mais podemos fazer?

Baseados em estudos observacionais, na maioria do tipo transversal, podemos sugerir alguns caminhos. A dimensão física da qualidade de vida é a mais afetada entre nossos pacientes, como ocorre em outros países ocidentais<sup>32-34</sup>. Entre as dimensões físicas mais afetadas, destaca-se nos estudos brasileiros a limitação por aspectos físicos<sup>70</sup>. Essa limitação na prática implica dificuldades em realizar tarefas do dia a dia em decorrência do comprometimento da saúde física. Diante da situação, é recomendável a adoção rotineira de condicionamento físico, atividades ocupacionais e programas de fisioterapia tanto com abordagem individual como em atividades em grupo.

Quanto à questão emocional envolvida no bem-estar, em nossa óptica o *coping* pode ser um alvo para tentativas de intervenção. Pacientes em diálise precisam fazer inúmeros ajustes em relação à doença e à terapia dialítica. A

nosso ver, para esses ajustes são necessários entendimentos da situação (esforço cognitivo) e modificações de atitudes (esforço comportamental). Como evidenciado na literatura, o *coping* centrado no problema é o mais adequado para a adaptação dos pacientes ao contexto das doenças crônicas<sup>23,65</sup>. Há pelo menos um estudo longitudinal com grupo controle no qual mudanças do *coping*, operadas por sessões de psicoterapia em prazo curto de oito semanas, correlacionaram-se com melhor qualidade de vida, diminuição do estresse e menos sintomas depressivos<sup>8</sup>. Com base nesses dados, nossa proposta tem sido rastrear o *coping* dos pacientes em diálise, identificar os pacientes com *coping* mais desfavorável e, para estes, propor programas de psicoterapia visando ao condicionamento e à mudança do *coping*.

Como perspectiva relacionada à modalidade dialítica, alguns estudos apontam as modalidades de diálise diária como capazes de melhorar a qualidade de vida<sup>47-49</sup>. Porém, a implantação desses programas em larga escala depende de recursos financeiros e reestruturação física e operacional das unidades de diálise que, acreditamos, não devam ser adotadas em curto prazo no Brasil. Mas fica a indagação sobre a possibilidade de a diálise diária se tornar a modalidade de diálise-padrão no futuro e, se nesse novo contexto, a qualidade de vida dos pacientes seria melhor.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Bem-estar entre os pacientes em hemodiálise deve ser uma meta. Apenas a garantia de bons parâmetros da terapia dialítica, como proposto pelos *guidelines*, pode até maximizar a sobrevida, mas não resulta em melhor qualidade de vida. Intervenções e estratégias específicas devem ser traçadas para atingir a meta de melhor bem-estar. Até o momento, faltam evidências que fundamentem estratégias validadas para se atingir essa meta. Conforme indicam resultados preliminares e de poucos estudos, a maneira de enfrentamento aos problemas influencia em grande parte o nível de bem-estar e, por esta razão, intervenções psicológicas de condicionamento do *coping* podem ser tentadas. As modalidades de diálise diária trazem boas perspectivas, mas sua implantação em grande escala implica dificuldades e impõe restrições de tempo aos pacientes que podem também afetar o bem-estar. No contexto atual, no qual a hemodiálise convencional é o padrão de modalidade de suporte dialítico de renais crônicos, o bem-estar dos pacientes permanece como um grande desafio ainda sem respostas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreira ABH (ed). *Aurélio século XXI: o dicionário da Língua Portuguesa*, 3ª ed. Nova Fronteira: Rio de Janeiro, 1999.
2. Costa LSM, Pereira CAA. Bem-estar subjetivo: aspectos conceituais. *Arq Bras Psicol* 2007; 59: 72-80.
3. Costa LSM, Pereira CAA. Possibilidades de análise das escalas de afeto positivo e afeto negativo – PANAS: um estudo entre alunos de medicina da Universidade Federal Fluminense. *Arq Bras Psicol* 2001; 53: 67-81.

4. Gouveia VV, Chaves SS, Oliveira IC *et al.* A utilização do QSG-12 na população geral: estudo de sua validade de construto. *Psicol Teor Pesq* 2003; 19: 241-248.
5. Albuquerque AS, Tróccoli BT. Desenvolvimento de uma escala de bem-estar subjetivo. *Psicol Teor Pesq* 2004; 20: 153-164.
6. Cukor D, Cohen SD, Peterson RA, Kimmel PL. Psychological aspects of chronic disease: end-stage renal disease as a paradigmatic illness. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3042-3055.
7. Tsutsui H, Koike T, Yamazaki C *et al.* Identification of hemodialysis patients' common problems using the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 186-192.
8. 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.
9. The World Health Organization. Quality of life assessment: position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; 41: 1403-1410.
10. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36 Item Short Form Health Survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-483.
11. Cicconelli RM, Ferraz MB, Santos W *et al.* Brazilian-Portuguese version of the SF-36: a reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev Bras Reumatol* 1999; 39: 143-150.
12. Dantas RA, Sawada NO, Malerbo MB. Pesquisas sobre qualidade de vida: revisão da produção científica das universidades públicas do estado de São Paulo. *Rev Lat Am Enfermagem* 2003; 11: 532-538.
13. WHOQOL Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med* 1998; 46: 1569-1585.
14. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL *et al.* Development of kidney disease quality of life (KDQOL) instrument. *Qual Life Res* 1994; 3: 329-338.
15. Santos PR. Depression and quality of life of hemodialysis patients living in a poor region of Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2011; 33: 332-337.
16. Craven JL, Rodin GM, Littlefield C. The Beck Depression Inventory as a screening device for major depression in renal dialysis patients. *Int J Psychiat Med* 1988; 18: 365-374.
17. Andresen EM, Malmgren JA, Carter WB, Patrick DL. Screening for depression in well older adults: Evaluation of a short form of the CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). *Am J Prev Med* 1994; 10: 77-84.
18. Lopes AA, Albert JM, Young EW *et al.* Screening for depression in hemodialysis patients: Associations with diagnosis, treatment, and outcomes in the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 66: 2047-2053.
19. Hedayati SS, Bosworth HB, Kuchibhatla M *et al.* The predictive value of self-reported scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 1662-1668.
20. Rosen RC, Riley A, Wagner G *et al.* The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-830.
21. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005; 31: 1-20.
22. Lazarus RS, Folkman S (eds). *Stress, Appraisal, and Coping*. Springer Publishing: New York, 1984.
23. Bombardier CH, D'Amico C, Jordan JS. The relationship of appraisal and coping to chronic illness adjustment. *Behav Res Ther* 1990; 28: 297-304.
24. Wahl A, Hanestad BR, Wiklund I, Moum T. Coping and quality of life in patients with psoriasis. *Qual Life Res* 1999; 8: 427-433.
25. Lindqvist R, Carlsson M, Sjoden P. Coping strategies and quality of life among patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Scand J Caring Sci* 1998; 12: 223-230.
26. Jalowiec A, Powers MJ. Stress and coping in hypertensive and emergency room patients. *Nurs Res* 1981; 30: 10-15.
27. Jalowiec A. *Psychometric results on the 1987 Jalowiec coping scale*. Loyola University of Chicago: Chicago, 1991.
28. 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.
29. Finkelstein FO, West W, Gobin J *et al.* Spirituality, quality of life and the dialysis patient. *Nephrol Dial Transpl* 2007; 22: 2432-2434.
30. Gomez R, Fisher JW. Domains of spiritual well-being and development and validation of the spiritual well-being questionnaire. *Pers Indiv Differ* 2003; 35: 1975-1991.
31. Garrat A, Schmidt L, MacKintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *Br Med J* 2002; 324: 1417-1419.
32. Mittal SK, Ahern L, MacKintosh A, Fitzpatrick R. Self-assessed physical and mental function of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16: 1387-1394.
33. Vasilieva IA. Quality of life in chronic hemodialysis patients in Russia. *Hemodial Int* 2006; 10: 274-278.
34. 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.
35. Mapes DL, Lopes AA, Stayathum 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.
36. Lopes AA, Bragg J, Young E *et al.* Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int* 2002; 62: 199-207.
37. 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.
38. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. Association among SF36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2797-2806.
39. Santos PR. Relação do sexo e idade com nível de qualidade de vida em renais crônicos hemodialisados. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52: 356-359.
40. Santos PR, Souza EJC, Aragão VT *et al.* Prevalência de depressão entre pacientes com doença renal crônica dialítica (abstract). XI Congresso Brasileiro de Clínica Médica. Curitiba, 2011.
41. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM *et al.* Is the loss of health-related quality of life during renal replacement therapy lower in elderly patients than in younger patients? *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16: 1675-1680.
42. Abdel-Kader K, Myaskovsky L, Karpov I *et al.* Individual quality of life in chronic kidney disease: influence of age and dialysis modality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 711-718.
43. Santos PR. Comparação da qualidade de vida entre pacientes em hemodiálise aguardando e não aguardando transplante renal em uma região pobre do Brasil. *J Bras Nefrol* 2011; 33: 164-170.
44. Santos PR. Correlação entre marcadores laboratoriais e nível de qualidade de vida em renais crônicos hemodialisados. *J Bras Nefrol* 2005; 27: 70-75.
45. Santos PR, Coelho MR, Gomes NP, Josué EP. Associação de indicadores nutricionais com qualidade de vida em pacientes portadores de doença renal crônica em hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2006; 28: 57-64.
46. Unruh ML, Benz R, Greene T *et al.* Effects of hemodialysis dose and membrane flux on health-related quality of life in the HEMO Study. *Kidney Int* 2004; 66: 355-366.
47. Lindsay RM. The London, Ontario, Daily/Nocturnal Hemodialysis Study. *Semin Dialysis* 2004; 17: 85-91.
48. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW *et al.* Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs. conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life. *JAMA* 2007; 298: 1291-1219.
49. Van Eps C, Jeffries JK, Johnson DW *et al.* Quality of life and alternate nightly nocturnal home hemodialysis. *Hemodial Int* 2010; 14: 29-38.

50. Ritt GF, Braga PS, Guimarães EL *et al.* Renal replacement therapy in the State of Bahia: Evaluation of the distance between the patient's hometown and the nearest hemodialysis unit. *J Bras Nefrol* 2007; 29: 59-63.
51. Moist LM, Bragg-Gresham JL, Pisoni RL *et al.* Travel time to dialysis as a predictor of health-related quality of life, adherence, and mortality: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 641-650.
52. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1381-1388.
53. Rosas SE, Joffe M, Franklin E *et al.* Prevalence and determinants of erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 2259-2266.
54. Santos PR. Disfunção erétil e qualidade de vida em pacientes jovens submetidos à hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2008; 30: 132-136.
55. Seethala S, Hess R, Bossola M *et al.* Sexual function in women receiving maintenance dialysis. *Hemodial Int* 2010; 14: 55-60.
56. Levin JS, Vanderpool HY. Religious factors in physical health and the prevention of illness. *Prev Hum Serv* 1991; 9: 41-64.
57. Ellison CG. Religious involvement and subjective well-being. *J Health Soc Behav* 1991; 32: 80-99.
58. Powell LH, Shashabi L, Thoresen CE. Religious and spirituality: linkages to physical health. *Am Psychol* 2003; 58: 36-52.
59. Spinale J, Cohen SD, Khetpal P *et al.* Spirituality, social support, and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1620-1627.
60. Hoth KF, Christensen AJ, Ehlers SL *et al.* A longitudinal examination of social support, agreeableness and depressive symptoms in chronic kidney disease. *J Behav Med* 2007; 30: 69-76.
61. Santos PR, Almeida DS, Ehrich TC *et al.* Índice de adaptação social entre pacientes com doença renal crônica dialítica (abstract). *XI Congresso Brasileiro de Clínica Médica*. Curitiba, 2011.
62. Santos PR, Aguiar FMB, Campos PT *et al.* Abuso de substâncias entre pacientes com doença renal crônica dialítica (abstract). *XI Congresso Brasileiro de Clínica Médica*. Curitiba, 2011.
63. Wahl A, Moum T, Hanestad BR *et al.* Adapting the Jalowiec coping scale in Norwegian adult psoriasis patients. *Qual Life Res* 1999; 8: 435-445.
64. Dunn SA, Lewis SL, Bonner PN, Meize-Grochowski R. Quality of life for spouses of CAPD patients. *ANNAJ* 1994; 21: 237-247.
65. Santos PR. Correlation between coping style and quality of life among hemodialysis patients from a low-income area in Brazil. *Hemodial Int* 2010; 14: 316-321.
66. Klang B, Bjorvell H, Cronqvist A. Patients with chronic renal failure and their ability to cope. *Scand J Caring Sci* 1996; 10: 89-95.
67. 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.
68. Madham K. Quality of life. *Nephrology* 2010; 15(Suppl 1): S32-S34.
69. Gabbay E, Meyer KB, Griffith JL *et al.* Temporal trends in health-related quality of life among hemodialysis patients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 261-267.
70. Santos PR, Kerr LRSF. Clinical and laboratory variables associated with quality of life in Brazilian haemodialysis patients: a single-centre study. *Rev Med Chile* 2008; 136: 1264-1271.



## ADEQUAÇÃO EM DIÁLISE PERITONEAL AUTOMÁTICA

Rodrigo Bueno de Oliveira  
Hugo Abensur



### INTRODUÇÃO

A diálise peritoneal automática (DPA) é uma modalidade de diálise peritoneal (DP), sendo uma alternativa de terapia renal substitutiva (TRS) para o tratamento de portadores de doença renal crônica (DRC) estágio 5.

Classicamente, neste método as trocas de solução de DP ocorrem no período noturno (em média de 3 a 6 trocas em um período de 8 a 10 horas), de maneira automática, por uma máquina, que é popularmente denominada de cicladora. O paciente e um familiar são treinados para operar a cicladora e realizar seu próprio tratamento sob supervisão de enfermeiro e médico nefrologista.

Assim como qualquer modalidade de TRS em caráter de programa crônico, a prescrição em DPA deve ser adequada do ponto de vista quantitativo. Tradicionalmente, esta adequação é feita pela extrapolação de conceitos utilizados na DP ambulatorial contínua (CAPD).

Poucos estudos compararam CAPD com DPA em termos de desfechos clínicos importantes como taxa de mortalidade e sobrevida do método<sup>1,2</sup>. Rabindranath *et al*<sup>1</sup> publicaram meta-análise envolvendo 3 estudos clínicos e 139 pacientes, na qual comparam a CAPD com DPA. Não se observaram diferenças entre os dois métodos quanto à taxa de mortalidade, risco de peritonite, troca de método dialítico, ocorrência de hérnias de parede abdominal, vazamento de solução de diálise, taxas de remoção de cateteres, admissão hospitalar ou perda de função renal residual. Outro estudo publicado por Cnossen *et al*<sup>2</sup> comparou 179 pacientes incidentes em CAPD com 441 pacientes incidentes em DPA e não se observaram diferenças significativas quanto à sobrevida (1.407 dias em CAPD *vs.* 1.616 dias em DPA, não significativo), controle da pressão arterial e função renal residual. Porém, aqueles pacientes em DPA apresentaram maior sobrevida técnica do método.

Dessa forma, acredita-se que a adequação em DPA pode ser feita de maneira semelhante à CAPD. No melhor do nosso conhecimento, não existem estudos randomizados e prospectivos de longo prazo e com elevado número de pacientes avaliando Kt/V em DPA, em termos de sobrevida e função renal residual.

Este capítulo apresenta revisão dos principais conceitos e estudos nesta área e incentiva o leitor a revisar os aspectos práticos de adequação em DPA e a resolução de problemas comuns do dia a dia.

### PARÂMETROS PARA ADEQUAÇÃO EM DPA

Na avaliação da adequação da DPA utilizamos os seguintes parâmetros: a) remoção de solutos, b) ultrafiltração, e c) aspectos clínicos.

### REMOÇÃO DE SOLUTOS

Como marcador da remoção de solutos, utilizamos a depuração de ureia, um soluto de baixo peso molecular que atravessa a membrana peritoneal com facilidade.

Em 1985, Gotch e Sargent<sup>3</sup> popularizaram o conceito de Kt/V de ureia na reanálise do estudo *National Cooperative Dialysis Study*<sup>4</sup>, onde "K" corresponde à depuração do dialisador em mL/min, "t", à duração da sessão de hemodiálise (HD) em minutos; e "V", ao volume de distribuição da ureia em mililitros. No *National Cooperative Dialysis Study*<sup>4</sup>, observou-se que valores de Kt/V de 0,9-1,0 por sessão estavam relacionados com menor morbidade. Desde então, diversos estudos foram publicados, sugerindo que a dose de Kt/V está relacionada com a mortalidade. Atualmente, existe tendência em se obter valores de Kt/V maiores que 1,2 por sessão de HD, correspondente a um Kt/V semanal > 3,6.

O conceito de Kt/V em HD foi extrapolado para DP. Porém, observou-se que pacientes tratados por DP apresentavam Kt/V semanal da ordem de 1,7, e ainda assim evoluíam satisfatoriamente. Este fato constituiu-se em um paradoxo, pois como explicar que em pacientes em HD o Kt/V semanal deveria ser 3,6, e em um paciente em DP, um Kt/V de 1,7 seria suficiente?

A hipótese do pico tóxico foi elaborada por Keshaviah e Nolph<sup>5</sup> para explicar o porquê de pacientes em DP evoluir bem apesar de receber um Kt/V menor. De acordo com esta hipótese, pacientes em HD necessitam de Kt/V maior, pois a HD, em oposição à DP, é uma terapia intermitente com picos elevados de concentração sérica de ureia, e uma dose maior de Kt/V é necessária para coibir estes picos.

Para o cálculo do Kt/V semanal em DP é necessário estimar o componente peritoneal (Kt/Vp) e o renal (Kt/Vr). O Kt/V semanal em DP é a soma do componente peritoneal e renal.

Para o cálculo do Kt/Vp semanal, é necessário coletar toda a solução de diálise drenada em 24 horas, aferir este volume (Vol dial) e dosar a concentração de ureia ([ureia] dial). Ao se multiplicar a concentração de ureia obtida pelo volume drenado, obtém-se a massa de ureia extraída pelo peritônio em 24 horas. A depuração peritoneal de 24 horas é, então, obtida, dividindo-se a massa total de ureia extraída através da membrana peritoneal pela concentração plasmática de ureia ([ureia] plasm). Então, o Kt/V peritoneal de um dia é obtido ao se dividir a depuração peritoneal de 24 horas de ureia pelo volume de distribuição de ureia (Vol dist). Finalmente, o Kt/Vp semanal corresponde ao Kt/Vp de um dia multiplicado por 7. De forma prática:

$$\text{Kt/Vp semanal} = ((\text{Vol dial (L)} \times [\text{ureia}] \text{ dial (mg/dL)}) / [\text{ureia}] \text{ plasm}) / \text{Vol dist} \times 7$$

O cálculo do Kt/Vr semanal é feito coletando-se o volume urinário de 24 horas (Vol urin). Este volume é aferido e a concentração de ureia é dosada ([ureia] urin). O produto da concentração urinária de ureia pelo volume urinário corresponde à massa de ureia extraída em 24 horas pelos rins. Ao se dividir esta massa de ureia extraída na urina pela concentração de ureia no sangue ([ureia] plasm), obtém-se a depuração renal de ureia. O Kt/Vr de um dia corresponde à divisão da depuração renal de ureia pelo volume de distribuição de ureia (Vol dist) e, ao multiplicarmos o Kt/Vr de um dia por 7, obtém-se o Kt/Vr semanal. De forma prática:

$$\text{Kt/Vr semanal} = ((\text{Vol urin (L)} \times [\text{ureia}] \text{ urin (mg/dL)}) / [\text{ureia}] \text{ plasm}) / \text{Vol dist} \times 7$$

A coleta das amostras sanguíneas para a dosagem de ureia plasmática de pacientes em diálise peritoneal automática (DPA) deve ser realizada no meio do período diurno.

O volume de distribuição de ureia corresponde ao conteúdo total de água no organismo e pode ser estimado como uma porcentagem fixa do peso corporal (ho-

mens 60%, mulheres 55%) ou pela equação antropométrica de Watson<sup>6</sup>. Ao longo do tratamento de pacientes em DPA, o ganho de peso influencia o Kt/V, porque o aumento do peso resulta em elevação do volume de distribuição da ureia, logo, o Kt/V diminui.

A perda progressiva da função renal residual (FRR), apesar de ser mais lenta na DP do que na HD<sup>7</sup>, também compromete o valor do Kt/V, pois faz com que o valor de K, que tem um componente renal e peritoneal, fique menor e, dessa forma, o valor do Kt/V também diminui. O estudo prospectivo multicêntrico canadense e americano, conhecido como CANUSA<sup>8</sup>, que avaliou 680 pacientes em programa de CAPD seguidos por dois anos, mostrou que o risco relativo de mortalidade para um incremento de 0,1 no Kt/V era de 0,95, mostrando a importância da FRR sobre a mortalidade. O volume urinário foi o melhor preditor de mortalidade, com redução de 36% na mortalidade a cada 250mL de diurese em 24 horas. Ainda, segundo este estudo, houve diminuição na mortalidade com o incremento do Kt/V até 2,1 (sobrevivência em dois anos de 78%).

Por outro lado, o estudo ADEMEX<sup>9</sup> com 965 pacientes em CAPD seguidos por dois anos mostrou que não houve benefício em termos de mortalidade com o uso de Kt/V semanal superior a 1,6.

Em 2003, um estudo realizado na Universidade de Hong Kong<sup>10</sup> com 320 pacientes incidentes em CAPD seguidos por um período médio de dois anos mostrou que não houve diferenças em termos de mortalidade entre os pacientes dos 3 grupos do estudo (p = 0,99) que haviam recebido doses de Kt/V divididas em 3 faixas: 1,5 a 1,7; 1,7 a 2,0; e > 2,0. Por outro lado, o grupo que recebeu menor dose de diálise (1,5 a 1,7) necessitou de maiores doses de eritropoietina e apresentou maior taxa de interrupção do estudo por indicação médica.

Dessa forma, na revisão das diretrizes americanas de diálise de 2006<sup>11</sup>, ficou estabelecido que o Kt/V semanal total teria que ser no mínimo 1,7 e que o componente peritoneal do Kt/V deveria ser aferido a cada 4 meses, e o componente renal do Kt/V, a cada 2 meses.

Quando um paciente deixa de ter FRR, toda a depuração de ureia fica a cargo do peritônio. Nessa situação, o peso do paciente passa a ser limitante importante da adequação dialítica. Segundo Nolph *et al*<sup>12</sup>, quando um paciente sem função renal residual tem peso superior a 64kg e está em esquema-padrão de CAPD (4 trocas de 2L/dia), o Kt/V será inferior a 2,0. Para resolver esta situação, devem-se utilizar bolsas de diálise com volume de 2,5L. O aumento do número de trocas diárias não é uma boa solução, pois compromete a qualidade de vida do paciente e acarreta maior risco de peritonite. Ainda, segundo este mesmo grupo, se o paciente pesar mais do que 91kg, o volume da solução de diálise deverá ser de 3L. Com base nestes dados deve-se ter cuidado quando um paciente em programa de HD sem FRR e peso elevado solicita transferência para o programa de DP.

Na DPA, quando o paciente tem FRR considerável, iniciamos com DP intermitente noturna (DPIN) com uma bolsa de 6L, com 3 trocas de 2L ou 4 trocas de 1,5L.

À medida que o Kt/V renal diminui, temos que incrementar o Kt/V peritoneal, para atingir um Kt/V semanal total maior do que 1,7 (Quadro 61.1).

O uso de grande número de trocas de solução de diálise na cicladora durante a noite não é recomendado, pois o tempo de permanência da solução de diálise fica curto demais e o paciente perde muito tempo com a infusão e a drenagem da solução de diálise, o que diminui a eficiência do método.

À medida que FRR vai se extinguindo, é necessário adequar também a remoção de líquidos, quer por meio de medidas dietéticas, como restrição de sódio e líquidos, quer por meio da ultrafiltração.

### ULTRAFILTRAÇÃO (UF)

O tratamento dialítico adequado, além de eliminar os solutos acumulados, visa à eliminação de líquidos. A avaliação da capacidade de perda de fluido em qualquer técnica de diálise é um aspecto que deve ser considerado, pois a hipervolemia está associada com a piora da hipertensão arterial e maior mortalidade.

Utilizamos os seguintes parâmetros para avaliar a UF e sobrecarga de volume: UF total (corresponde ao volume peritoneal total drenado menos o volume que foi infundido em 24 horas pela DPA), volume de diurese em 24 horas, edema, pressão arterial e a bioimpedância (BIA).

Em relação à UF total, esta pode ser aumentada com o uso de soluções de DP mais hipertônicas em glicose (1,5% a 2,5% a 4,25%), porém, a longo prazo isto acarretará maior lesão da membrana peritoneal, para alteração da característica da membrana peritoneal para o perfil de "alto transporte", compondo um círculo vicioso<sup>13</sup>. Outra opção para aumentar a UF é por meio de icodextrina a 7,5%, um polímero glicídico de alto peso molecular com elevado poder osmótico e que possivelmente causa menor dano à membrana peritoneal<sup>14-15</sup>.

Antes de mudarmos a prescrição de um paciente em DPA em relação à concentração de glicose da solução de DP visando incrementos na UF, devemos observar causas comuns de redução da UF (Quadro 61.2).

**Quadro 61.1** – Sequência de estratégias para atingir Kt/V > 1,7 em pacientes em DPA por meio do incremento do componente peritoneal (Kt/Vp) do Kt/V total.

1º passo	1 bolsa de 6L de solução de DP, com 3 trocas de 2L ou 4 trocas de 1,5L
2º passo	2 bolsas de 6L de solução de DP, com 6 trocas de 2L ou 8 trocas de 1,5L
3º passo	2 bolsas de 6L de solução de DP, com 6 trocas de 2L ou 8 trocas de 1,5L, com 2L de solução de DP durante o dia ("cavidade cheia")*
4º passo	2 bolsas de 6L de solução de DP, com 6 trocas de 2L ou 8 trocas de 1,5 L, com 2L de solução de DP durante o dia ("cavidade cheia") e uma troca manual de solução de diálise no meio do dia

\* Esta variação da DPA é conhecida como diálise peritoneal contínua cíclica (DPCC).

**Quadro 61.2** – Causas comuns de redução da UF e possíveis soluções.

Problema	Racional/solução
Mau posicionamento do cateter	Capacidade diminuída de drenagem. Aumento do trânsito intestinal com laxantes para induzir migração do cateter, reposicionamento com peritoneoscopia ou troca do cateter
Elevada ingestão de sal e água	O consumo elevado de sal aumenta a osmolaridade sérica e dificulta a UF. Restrição do sal para 2 a 3g/dia e água a 50% do volume urinário
Concentração de glicose da solução de DP	Soluções de DP a 1,5% quando mantidas por longa permanência na cavidade entram em equilíbrio com a concentração de glicose sérica, impedindo a UF. Como a reabsorção linfática contínua a 1mL/min, o volume da cavidade vai sendo reabsorvido. Evitar longa permanência na cavidade e reservar as soluções hipertônicas para os períodos de longa permanência
Disfunção da membrana	Diagnosticar e tratar peritonites. Prevenção: uso de IECA e BRA; evitar soluções de DP hipertônicas

O volume de diurese pode ser aumentado com o uso de diuréticos como furosemida, hidroclorotiazida e espironolactona. Na prática, pacientes com volume de diurese inferior a 400mL em 24 horas não se beneficiam do uso de diuréticos, pois apresentam pequeno incremento da diurese com o uso destes fármacos.

Atenção especial deve ser dedicada para preservar a FRR. O impacto da FRR na eficiência dialítica da técnica de CAPD é grande, pois apenas 1mL/min de depuração renal de ureia aumenta a depuração semanal total do método de 14%<sup>16</sup> a 20%<sup>17</sup>. Segundo Nolph<sup>18</sup>, 1mL/min de FRR em adultos equivaleria a cerca de 1,44L/dia de solução de diálise drenada.

Na ausência de FRR, principalmente nos pacientes com perfil alto transportador, a técnica de CAPD (com ciclos longos) não permite a manutenção do paciente no seu peso seco, advindo edema, hipervolemia e hipertensão arterial. Outro aspecto é que, à medida que o paciente apresenta diminuição do volume urinário, ele passa a requerer maior quantidade de bolsas contendo soluções mais hipertônicas.

Davies *et al*<sup>19</sup> estudaram 220 pacientes consecutivos que iniciaram programa de CAPD em 1990, tendo seguimento por 6 anos. Neste período, ocorreram 51 mortes. Comparando os sobreviventes com os não sobreviventes, verificaram que Kt/V e a função renal residual eram similares no início do programa, mas a perda de função renal residual foi significativamente mais precoce no grupo dos não sobreviventes, evidenciando-se relação entre FRR e mortalidade na técnica de CAPD. O mesmos autores mostraram também que os pacientes que se mantiveram em programa de CAPD por mais de cinco anos eram caracterizados por apresentarem FRR por tempo mais prolongado, evidenciando-se relação entre FRR e sobrevida técnica da CAPD.



Estes resultados levam a crer que a presença da FRR é de grande importância para a técnica de DP. Devem-se adotar medidas para protegê-la, evitando-se o uso de agentes nefrotóxicos, como contraste iodado, antibióticos aminoglicosídeos e anti-inflamatórios não hormonais. O emprego de inibidores da enzima de conversão de angiotensina e dos bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub> de angiotensina deve ser estimulado nos pacientes em DP para proteção da FRR.

A presença de edema e a hipertensão podem ser indicadores de sobrecarga volêmica. Devemos ter atenção ao tratar edema, pois perda rápida de fluidos, em poucos dias, pode induzir insuficiência renal aguda pré-renal, comprometendo a FRR. A hipertensão arterial pode ser outro marcador de sobrecarga volêmica. No estudo EuroBCM<sup>20</sup>, avaliou-se o estado volêmico de 639 pacientes prevalentes em DP através de um dispositivo de espectroscopia por bioimpedância (*Body Composition Monitor* – BCM). Mostrou-se que a hipervolemia é uma complicação frequente e que uma porcentagem significativa dos pacientes se apresentava acima do percentil 90 (mais que 1,1L em relação ao estado normal de hidratação) e pressão arterial sistólica superior a 140mmHg. Neste grupo de pacientes, o tratamento da hipertensão deve incluir a redução da sobrecarga de líquidos. No futuro, conheceremos o resultado de estudos que estão em andamento para validar a técnica da bioimpedância em pacientes em DP como ferramenta para ajudar no manejo volêmico destes pacientes.

## ASPECTOS CLÍNICOS

Finalmente, na adequação de pacientes em DPA devemos considerar outros aspectos clínicos que terão impacto direto na mortalidade desses pacientes, como dislipidemia, anemia, nutrição, distúrbios mineral e ósseo da DRC, e a doença cardiovascular.

## CONCLUSÕES

Para a obtenção de bons resultados em programa de DPA, os pacientes deverão ser avaliados de forma ampla. Sabe-se que a principal causa de morte em diálise é cardiovascular, portanto, os níveis de pressão arterial, o peso seco dos pacientes, os níveis séricos de lipídios, cálcio, fósforo, paratormônio, vitamina D, assim como os níveis de hemoglobina devem estar adequadamente controlados. Os pacientes deverão receber quantidades adequadas dos diversos nutrientes e ter seu metabolismo ósseo e ácido-básico normalizados. Os índices de adequação baseados em solutos de pequeno peso molecular deverão ser utilizados como parâmetro adicional de adequação e não de maneira exclusiva.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ *et al.* Continuous ambulatory peritoneal dialysis for end-stage renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD006515.
2. Cnossen TT, Usvyat L, Kotanko P *et al.* Comparison of outcomes on continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis: results from a USA database. *Perit Dial Int* 2011; 6: 679-684.
3. Gotch F, Sargent JA. A mechanism analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526-534.
4. Lowrie E, Laird N, Parker T, Sargent JA. Effect of hemodialysis prescription on patients morbidity. *N Engl J Med* 1985; 305: 1176-1181.
5. Keshaviah P, Nolph K. The peak concentration hypothesis: a urea kinetic approach to comparing the adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and hemodialysis. *Perit Dial Internat* 1989; 9: 257-260.
6. Watson PE, 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.
7. Lysaght MJ, Vonesh EF, Gotch F *et al.* The influence of dialysis treatment modality on the decline of remaining renal function. *AISSO Trans* 1991; 37: 598-604.
8. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 2: 198-207.
9. Paniagua R, Amato D, Vonesh E *et al.* Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1307-1320.
10. Lo WK, Ho YW, Li CS *et al.* Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in randomized prospective study. *Kidney Int* 2003; 64: 649-656.
11. [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline\\_uphd\\_pd\\_va/pd\\_intro.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline_uphd_pd_va/pd_intro.htm). (accessed December 2011).
12. Nolph KD, Jensen RA, Khanna R, Twardowski ZJ. Weight limitations for weekly urea clearance using various exchange volumes in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1994; 14: 261-264.
13. Dobbie JW. New concepts in molecular biology and ultrastructural pathology of the peritoneum: Their significance of peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 97-109.
14. Rippe B, Levin L. Computer simulations of ultrafiltration profiles for na icodextrin-based peritoneal fluid in CAPD. *Kidney Int* 2000; 57: 2546-2556.
15. Qi H, Xu C, Yan H, Ma J. Comparison of icodextrin and glucose solutions for long dwell exchange in peritoneal dialysis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Perit Dial Int* 2011; 31: 179-188.
16. Hallett MD, Chaleton B, Farrell PC. Adequacy of peritoneal dialysis. *Semin Dial* 1990; 3: 230-236.
17. Conger JD. Does hemodialysis delay recovery from acute renal failure? *Semin Dial* 1990; 3: 146-148.
18. Nolph KD. Has peritoneal dialysis peaked? The impact of the CANUSA Study. *ASAIO* 1996; 42: 136-138.
19. Davies SJ, Phillips L, Russell GI. Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 962-968.
20. Van Biesen W, Williams JD, Coviv AC *et al.* Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring (EuroBCM) study cohort. *PLoS One* 2011; 6: e17148.

# O QUE O NEFROLOGISTA PRECISA SABER SOBRE ASPECTOS PRÁTICOS DO TRATAMENTO DE ÁGUA PARA HEMODIÁLISE

Rodrigo Bueno de Oliveira



## INTRODUÇÃO

Este capítulo é dirigido para médicos nefrologistas e enfermeiros especializados em nefrologia que militam no dia a dia das unidades de diálise do Brasil. Como o título sugere, as informações aqui contidas remetem principalmente a aspectos práticos deste assunto. Recomendamos aos leitores que queiram se aprofundar no assunto que consultem o capítulo “Tratamento da água para hemodiálise: novas perspectivas”, publicado em “Atualidades em Nefrologia 11”<sup>1</sup>.

Uma unidade de diálise (UD) enfrenta diversos problemas operacionais, destacando-se, dentre eles, aqueles relativos ao acesso vascular, ao reprocessamento de materiais e ao tratamento de água para hemodiálise. Consideramos, por razões óbvias, o tratamento de água vital para o funcionamento da UD.

Apesar disso, é comum que no dia a dia tema que fique relegado a técnicos, enfermagem e médicos, muitas vezes sem o devido conhecimento para prevenir problemas e gerenciar situações de risco. Neste cenário, é comum que os atores deste processo entrem no “automático”, restringindo-se a verificar se os exames mensais e semestrais de controle microbiológico e físico-químico estão dentro dos parâmetros exigidos pela Portaria RDC 154<sup>2</sup>.

Também é comum em nosso meio a figura de empresas especializadas nesta área, terceirizadas pelas UD para cuidar do tratamento de água. Porém, este cuidado deve ser sempre compartilhado e supervisionado pelo médico nefrologista responsável técnico ou gerente médico da UD. Inspeções diárias no sistema, aplicação de *check-lists* de parâmetros operacionais, ações preventivas e diálogo frequente com a empresa de tratamento de água, entre outros fatores, são a chave para o seu bom funcionamento (Quadro 62.1).

**Quadro 62.1** – Pontos-chave para o bom funcionamento do sistema de tratamento de água para hemodiálise.

- Conheça a legislação que regulamenta o assunto
- Conheça as características da água que alimenta o sistema
- Conheça os circuitos de pré-tratamento, tratamento e distribuição da água tratada
- Inspeccione diariamente o sistema, aplicando *check-lists* de monitoração dos parâmetros do sistema
- Designe pessoas responsáveis por cuidar do sistema de tratamento da água para hemodiálise
- Faça reuniões periódicas com todos os envolvidos
- Para caso de emergência, tenha à mão os contatos de todo o pessoal envolvido no tratamento da água

A seguir, convidamos o leitor a se aprofundar nestes pontos-chave, destacando-se os aspectos práticos que devem ser observados.

## CONHECENDO A LEGISLAÇÃO QUE REGULAMENTA O ASSUNTO

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 consumo humano e seu padrão de potabilidade<sup>3</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 água para consumo humano atenda às suas determinações.

Conhecer a Portaria 518 é particularmente importante para aquelas UD que planejam usar água proveniente de poços artesianos, ou que necessitem, em situações de emergência, comprar água de empresas privadas, comumente entregue em “caminhões-pipa”. Nesta última situação recomendamos sempre pedir que a empresa apresente laudo atualizado de potabilidade da água, expedido por órgão público competente.

Outra importante Portaria publicada na forma de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é conhecida como RDC 154, de 15 de junho de 2004<sup>2</sup>. Esta RDC tem força de Lei Federal e estabelece o regulamento técnico dos serviços de diálise para o tratamento ambulatorial de pacientes com doença renal crônica estágio 5D, públicos ou privados, intra ou extra-hospitalares. O capítulo 64 descreve sobre a “Qualidade da água”.

Segundo a RDC 154, o responsável por garantir a qualidade da água para hemodiálise é o médico nefrologista responsável técnico (RT). Portanto, outros funcionários da UD, enfermeiros ou empresas terceirizadas envolvidas no tratamento da água são corresponsáveis.

Destacam-se na RDC 154 os quadros sobre características físicas e organolépticas da água potável, os procedimentos de manutenção do sistema de armazenamento de água, e o padrão de qualidade da água tratada utilizada na preparação da solução de diálise. Estas incluem os limites exigidos para cada parâmetro e sua frequência de verificação. Respectivamente, Quadros 62.2, 62.3 e 62.4.

Quadro 62.2 – Características físicas e organolépticas da água potável.

Característica	Parâmetro aceitável	Frequência de verificação
Cor aparente	Incolor	Diária
Turvação	Ausente	Diária
Sabor	Insípido	Diária
Odor	Inodoro	Diária
Cloro residual livre	> 0,5mg/L	Diária
pH	6,0 a 9,5	Diária

Quadro 62.3 – Procedimentos de manutenção do sistema de armazenamento de água potável, reservatório de água tratada e rede de distribuição da água tratada.

Procedimento	Frequência
Limpeza do reservatório de água potável	Semestral
Controle bacteriológico do reservatório de água potável	Mensal
Limpeza e desinfecção do reservatório de água tratada para diálise e de sua rede de distribuição	Mensal

Quadro 62.4 – Padrão de qualidade da água tratada utilizada na preparação da solução de diálise.

Componentes	Valor máximo permitido	Frequência de análise
Coliforme total	Ausência em 100mL	Mensal
Contagem de bactérias heterotróficas	< 200UFC/mL	Mensal
Endotoxinas	< 2EU/mL	Mensal
Nitrato (NO <sub>3</sub> )	2mg/L	Semestral
Alumínio	0,01mg/L	Semestral
Cloramina	0,1mg/L	Semestral
Cloro	0,5mg/L	Semestral
Cobre	0,1mg/L	Semestral
Fluoreto	0,2mg/L	Semestral
Sódio	70mg/L	Semestral
Cálcio	2mg/L	Semestral
Magnésio	4mg/L	Semestral
Potássio	8mg/L	Semestral
Bário	0,1mg/L	Semestral
Zinco	0,1mg/L	Semestral
Sulfato	100mg/L	Semestral
Arsênico	0,005mg/L	Semestral
Chumbo	0,005mg/L	Semestral
Prata	0,005mg/L	Semestral
Cádmio	0,001mg/L	Semestral
Cromo	0,014mg/L	Semestral
Selênio	0,09mg/L	Semestral
Mercúrio	0,0002mg/L	Semestral
Berílio	0,0004mg/L	Semestral
Tálio	0,002mg/L	Semestral
Antimônio	0,006mg/dL	Semestral

#### ANÁLISE CRÍTICA DA PORTARIA RDC 154

A RDC 154 deve ser considerada uma lei que baliza os parâmetros **mínimos** necessários para garantir uma água segura para o tratamento do paciente de acordo com os parâmetros brasileiros, semelhantes em alguns aspectos ao consenso dos EUA<sup>4</sup>. Comparativamente a outros continentes e países, a RDC 154 é mais permissiva (Quadro 62.5).

A tendência é que, com o passar do tempo, sejam solicitados parâmetros mais rígidos de qualidade da água para hemodiálise. Evidências científicas<sup>7-11</sup>, ainda que não muito robustas, sustentam que temos que ir em direção aos parâmetros da água ultrapura, com monitorações mais frequentes e com menores limites de sensibilidade para a detecção de componentes ou produtos bacterianos.



**Quadro 62.5** – Parâmetros para monitoração microbiológica recomendados pelos consensos Americano, Europeu, Japonês e pela RDC 154 do Brasil.

<p><b>Consenso Norte-Americano – AAMI<sup>4</sup></b>                  Bactérias: &lt; 200UFC/mL, endotoxinas: &lt; 2EU/mL</p> <p><b>Consenso Europeu – <i>European Pharmacopoeia</i><sup>5</sup></b>                  Bactérias: &lt; 100UFC/mL, endotoxinas: &lt; 0,25EU/mL, água para diálise; &lt; 0,5EU/mL, concentrado de bicarbonato</p> <p><b>Consenso Japonês – <i>Japanese Society of Dialysis Therapy (JSDT)</i><sup>6</sup></b>                  Água padrão: bactérias: &lt; 100UFC/mL, endotoxinas: &lt; 0,05EU/mL                  Água de osmose: bactérias: &lt; 100UFC/mL, endotoxinas: &lt; 0,05EU/mL; endotoxina &lt; 0,001EU/mL no terminal (inferior ao limite de detecção)</p> <p><b>Portaria RDC 154<sup>2</sup></b>                  Bactérias: &lt; 200 unidades formadoras de colônias (UFC)/mL, endotoxinas: &lt; 2EU/mL</p>
--

UFC = unidades formadoras de colônia.

Tais evidências procuram mostrar associações entre a qualidade da água e os níveis séricos de interleucinas (IL)<sup>7</sup>, fator de necrose tumoral (TNF)  $\alpha^{7,8}$ , síndrome da desnutrição-inflamação-aterosclerose<sup>9</sup> e morbidade cardiovascular<sup>10</sup>. Porém, até o momento, não existem estudos grandes, randomizados, controlados e prospectivos, avaliando desfechos como mortalidade.

A atual tendência de buscar água com maior qualidade para hemodiálise vai além do que a RDC 154 impõe. Por exemplo, muitos procedimentos solicitados são de periodicidade mensal, como contagem de bactérias heterotróficas, coliforme total, endotoxinas, limpeza e desinfecção do reservatório de água tratada. Ou seja, quando se analisa estes exames estamos diante de uma

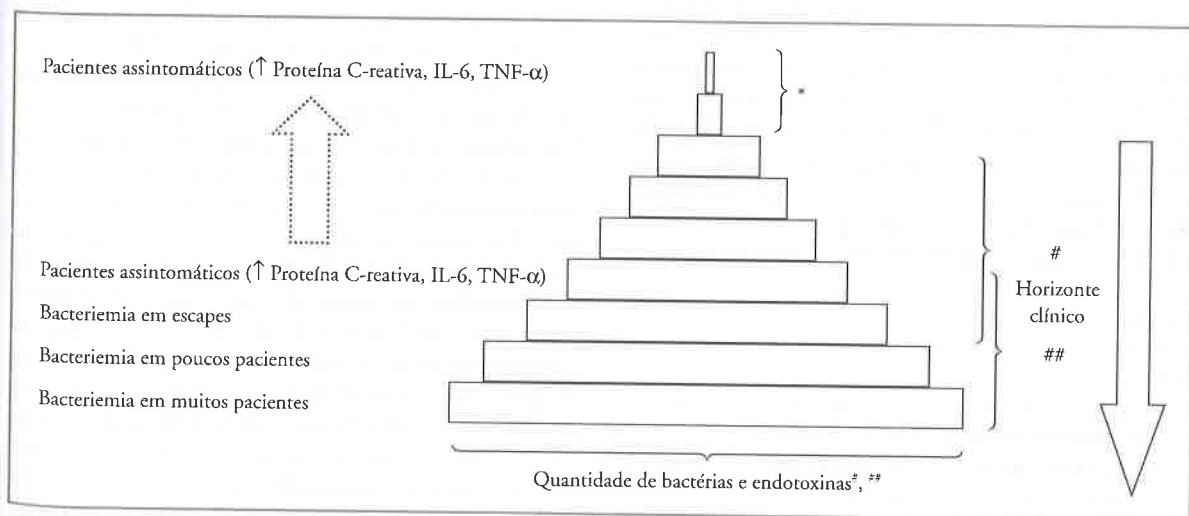
“foto” do sistema de tratamento da água, naquele momento. E, com certo grau de segurança, extrapolamos isto para o mês todo. Mas, não podemos garantir que a água esteve adequada durante todos os dias do mês. Por isso, contagens bacterianas positivas, mesmo dentro dos limites de tolerância, ou episódios de bacteriemia atribuídos à contaminação da água, requerem medidas imediatas, como a desinfecção do sistema e nova coleta de culturas e endotoxinas da água.

De fato, a ausência de episódios de bacteriemia atribuídos à contaminação da água é um marcador muito imperfeito da qualidade da água. Por outro lado, marcadores mais sensíveis da qualidade da água<sup>11</sup> são caros e pouco disponíveis na prática clínica. Para exemplificar isto, a título didático elaboramos uma pirâmide que relaciona a qualidade da água tratada para hemodiálise com eventos clínicos e laboratoriais (Fig. 62.1).

Nesta pirâmide, quanto pior a qualidade da água, mais fácil se torna a detecção de problemas. Em direção oposta, existe uma faixa em que não há fenômenos clínicos observáveis (abaixo do horizonte clínico). Esta faixa só pode ser detectada através de métodos laboratoriais que expressam os efeitos de microconcentrações de produtos ou constituintes bacterianos sobre a produção de IL ou TNF- $\alpha^{7,8}$ . Especula-se que a longo prazo, pacientes nesta faixa tenham mais predisposição para apresentar a síndrome de desnutrição-inflamação-aterosclerose<sup>9</sup> e morbidade cardiovascular<sup>10</sup>.

## CONHECENDO AS CARACTERÍSTICAS DA ÁGUA QUE ALIMENTA O SISTEMA

Conhecer as características da água que alimenta o sistema é fundamental para monitorar periodicamente suas características, dimensionar corretamente o sistema de



**Figura 62.1** – Pirâmide de eventos clínicos e laboratoriais em relação à qualidade da água tratada para hemodiálise. \*Quando a quantidade de bactérias é pequena, a detecção de atividade bacteriana em amostras do dialisato somente é possível por meio de métodos altamente sensíveis, como pesquisa de DNA bacteriano por reação em cadeia da polimerase, de oligodeoxinucleotídeos por adsorção por coluna de fase reversa, e dosagem de IL-6 em sobrenadante de culturas celulares contendo em seu meio água tratada para hemodiálise<sup>11</sup>. # Contagem de bactérias < 200UFC/mL e endotoxinas < 2EU/mL. ## Contagem de bactérias > 200UFC/mL e endotoxinas > 2EU/mL. PCR = proteína C-reativa.

pré-tratamento da água e prever situações de emergência. Deve-se conhecer também a origem da água: empresa pública, empresa privada ou de poço artesiano.

UDs que usam água potável proveniente de empresas públicas podem ter problemas como baixos níveis de cloro, excesso de material particulado como barro, areia e ferro e interrupção do fornecimento de água. Em geral, empresas públicas de fornecimento de água potável divulgam relatórios anuais ou mensais sobre a qualidade da água que podem ser consultados em seus *sites*<sup>12</sup>.

Baixos níveis de cloro podem ocorrer, por exemplo, quando a UD se situa fisicamente distante da central de distribuição de água. Isto pode ser resolvido comunicando-se a empresa pública para que tome providências ou acrescentando quantidades exatas de cloro nas caixas de armazenamento da UD, por meio de bombas automáticas programáveis ou flutuadores com pastilhas de cloro. Em geral, as empresas terceirizadas que cuidam do tratamento de água podem prover estas soluções, que, quando implantadas, devem ser diariamente monitoradas.

Excesso de material particulado como barro, areia e ferro podem ocorrer, quando existem vazamentos na rede pública de distribuição de água, períodos de chuvas intensas, ou rede de distribuição com tubulações de ferro antigas. Isto é diagnosticado pela inspeção diária da água de entrada do sistema, excesso de sujidade no reservatório da UD ou por meio abreviação da vida útil dos elementos filtrantes do pré-tratamento. Uma possível solução é a colocação de filtros de areia específicos na entrada do reservatório para água potável da UD.

A interrupção do fornecimento de água para a UD pode tornar-se um problema desastroso, que muitas vezes é difícil de ser previsto. O Quadro 62.6 mostra algumas atitudes que podem ser tomadas para gerenciar problemas desta natureza.

UDs que usam água proveniente de poços artesianos devem assegurar sua potabilidade e estar atentos a cumprir as exigências de órgãos públicos que fazem a gestão ambiental e de recursos hídricos, como o Departamento Municipal de Água e Esgoto, e departamentos que expedem licenças ambientais (por exemplo, Centro Tecnológico de Licenciamento Ambiental – CETESB).

É necessário adequar o sistema de pré-tratamento da água às características próprias dessa fonte, por exemplo, dimensionando filtros específicos e abrandadores para

**Quadro 62.6** – Atitudes que podem ser tomadas para gerenciar o problema de interrupção no fornecimento de água potável para a UD.

- Dimensione a capacidade do reservatório de água da UD para no mínimo 3 turnos completos de diálise
- Tenha contatos de empresas que vendem água potável em “caminhões-pipas” (2 ou 3 empresas)
- Caso o problema se prolongue:
  - Comunique a ocorrência por escrito ao Diretor Técnico (em caso de clínicas intra-hospitalares), Secretaria Municipal ou Estadual de Saúde
  - Desenvolva com antecedência um plano de transferência de pacientes

a remoção de cálcio e magnésio, ou outras substâncias. Em geral, empresas especializadas em tratamento de água podem fazer um projeto específico para cada situação.

Fontes de água provenientes de poços artesianos também estão sujeitas a contaminação, principalmente, durante as temporadas de chuva, quando a vigilância e monitoração do sistema deverão ser dobradas. Nestas situações a água pode apresentar alterações deletérias no seu padrão de potabilidade, comprometendo seu uso ou sobrecarregando o sistema de pré-tratamento da água (filtros, abrandador, carvão ativado) e tratamento da água (osmose reversa). Por isso, nas UDs que usam água de poços artesianos recomendamos que o sistema de abastecimento público de água potável esteja disponível para ser acionado sempre que necessário.

### CONHECENDO OS CIRCUITOS DE PRÉ-TRATAMENTO, TRATAMENTO E DISTRIBUIÇÃO DE ÁGUA TRATADA PARA HEMODIÁLISE

Toda UD deve ter disponível suas plantas dos circuitos hidráulicos e elétricos do tratamento de água para hemodiálise. Elas devem estar atualizadas e ser de fácil localização. Desenhos de esquemas que simplificam a compreensão do circuito hidráulico devem estar disponíveis (Fig. 62.2). Todas as pessoas responsáveis pelo tratamento de água devem conhecer estes documentos.

Note que no desenho a figura 62.2 contém aspectos importantes. A etapa do carvão ativado, responsável pela remoção do cloro, é o último módulo antes da osmose reversa (OR). Dessa forma, todo o montante do circuito de pré-tratamento mantém o cloro da água, o que dificulta a proliferação bacteriana. O poder filtrante do circuito de pré-tratamento vai aumentando em direção à OR ( $5\mu\text{m} \rightarrow 1\mu\text{m} \rightarrow 0,45\mu\text{m} \rightarrow 0,22\mu\text{m}$ ). Isto aumenta a meia-vida das membranas de OR, pois uma água de melhor qualidade chega a entrada da OR.

O sistema de distribuição da água tratada deve ser de tubos de material não poroso e de pequeno diâmetro. Isto aumenta o fluxo da água, o que reduz a proliferação bacteriana. O desenho deste circuito deve ter uma configuração linear, sem ramos laterais ou pontos “cegos”. Os pontos de coleta de amostras de água devem estar claramente identificados no circuito. Em geral, compreendem a contiguidade da máquina de diálise, a parte mais distal da alça de distribuição e a saída do reservatório do permeado. Pontos adicionais de coleta de água entre cada módulo do sistema de pré-tratamento da água são recomendados. Toda vez que o circuito for aberto (por exemplo, para desconexão de uma máquina ou coleta de uma amostra de água), deve-se tomar cuidado para evitar a contaminação do sistema, conforme descrito no quadro 62.7.

O reservatório de armazenamento da água tratada (permeado), idealmente, deve ser de material não poroso (por exemplo, aço inoxidável), sem cantos, fundo cônico, com um motor que mantenha o permeado em

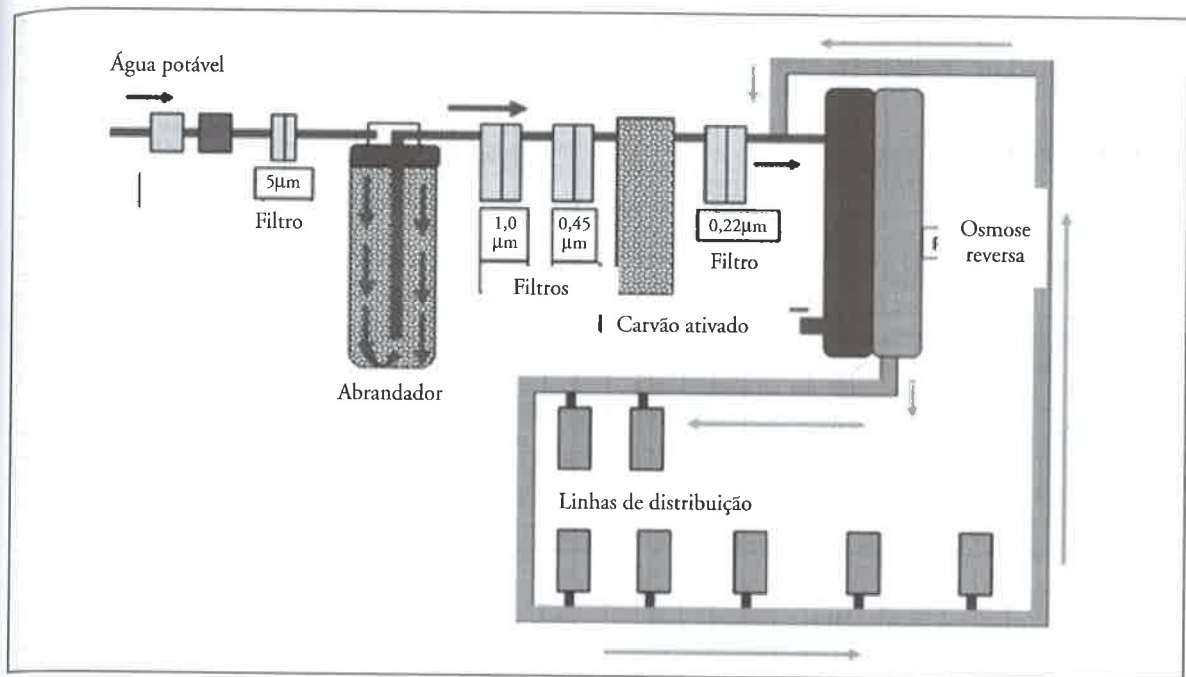


Figura 62.2 – Desenho simplificado de esquema hidráulico.

Quadro 62.7 – Sequência de ações para abrir o sistema de distribuição da água tratada para hemodiálise.

1. Separar os materiais (pacote de gaze estéril, luvas estéreis, máscara cirúrgica e álcool a 70%)
2. Lavar as mãos usando técnica adequada
3. Limpar a conexão do circuito ou torneira com a gaze embebida em álcool, em uma só direção, da região de menor sujeira para a com maior sujeira. Se necessário, repetir a operação com outras gazes
4. Fechar o registro, no caso de desconexão de máquina
5. Abrir o sistema
6. Para obter amostra de água, após a abertura da torneira aguardar 5-10 segundos e coletar a amostra
7. Para reconexão de máquina, repetir os passos 1 a 3

constante movimento. Deve ter uma tampa que o feche adequadamente, mas com uma pequena abertura conectada a um filtro de ar, para permitir a equalização dos níveis de água e ar, conforme o permeado for utilizado.

As datas de validade dos módulos do pré-tratamento, incluindo elementos filtrantes, abrandador e carvão ativado, e do módulo de OR devem ser verificadas uma vez por mês. Todo sistema deve ser inspecionado diariamente à procura de vazamentos e para a coleta de amostras de água para análise (ver adiante).

### INSPICIONE DIARIAMENTE O SISTEMA, APLICANDO CHECK-LISTS DE MONITORAÇÃO DOS PARÂMETROS DO SISTEMA

A melhor forma de prevenir a ocorrência de problemas é a visita diária à sala de tratamento da água para hemo-

diálise e ao salão de hemodiálise, acompanhando as linhas de distribuição da água tratada. Durante essas visitas podemos obter diversos dados, que devem ser registrados em uma planilha. Por exemplo, podemos medir semanalmente os níveis de cloro (no início do pré-tratamento) e cloramina (após o carvão ativado), e as pressões pré e pós-filtro de carvão ativado. Com isso, criamos uma forma de monitorar o módulo do carvão ativado. E assim fazemos com cada um dos módulos do tratamento.

A figura 62.3 mostra um exemplo de *check-list* que pode ser aplicado em uma UD. Existem disponíveis no mercado *kits* para dosagem instantânea dos níveis de cloro, cloramina, pH e dureza da água. Também é possível medir a condutividade da água diariamente através de um condutímetro portátil.

### DESIGNE PESSOAS RESPONSÁVEIS POR CUIDAR DO SISTEMA DE TRATAMENTO DA ÁGUA PARA HEMODIÁLISE. FAÇA REUNIÕES PERIÓDICAS COM TODOS OS ENVOLVIDOS

Designar pessoas responsáveis por determinada tarefa, treiná-los para isso e verificar os resultados de seu trabalho é uma boa forma de gerenciar o tratamento de água de uma UD. Por exemplo, o quadro 62.8 é um modelo de como podemos organizar o trabalho.

Reuniões periódicas, uma vez por mês ou mais, são fundamentais para sincronizar os trabalhos, mostrar os resultados, discutir problemas e buscar soluções. Eventualmente, é importante visitar UD com padrão de excelência para fazer *bench marking*, que nada mais é do que a busca das melhores práticas na sua empresa que



PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO – SISTEMA DE TRATAMENTO DE ÁGUA PARA HEMODIÁLISE

mês: \_\_\_\_\_

Água potável		Parâmetros															
		Filtro de areia		Abrandador			Carvão ativado			Filtro pré-OR		Cabeçote	Fluxo do permeado	Condutividade			
pH	Cl	PS11	PS12	Δ	PS12	PS13	Δ	PS13	PS14	Δ	Cloramina	PS14	PS15	Δ	F/A/C	24L/min	< 10µ siemens
SEMANA 1																	
SEG																	
TER																	
QUA																	
QUI																	
SEX																	
SÁB																	
SEMANA 2																	
SEG																	
TER																	
QUA																	
QUI																	
SEX																	
SÁB																	
SEMANA 3																	
SEG																	
TER																	
QUA																	
QUI																	
SEX																	
SÁB																	
SEMANA 4																	
SEG																	
TER																	
QUA																	
QUI																	
SEX																	
SÁB																	
SEMANA 5																	
SEG																	
TER																	
QUA																	
QUI																	
SEX																	
SÁB																	

Figura 62.3 – *Check-list* para monitorar os parâmetros do sistema de tratamento de água para hemodiálise. Cl = cloro; I/L/I = insípida, límpida e inodora; PSI 1 = pressão de entrada; PSI 2 = pressão de saída; Δ = diferença entre pressão de entrada e saída; F/A/C = cabeçotes do filtro multímetros, abrandador e carvão ativado; OR = osmose reversa.

Quadro 62.8 – Modelo de organização de diferentes tarefas que envolvem o tratamento da água para hemodiálise.

Tarefa	Frequência	Responsável
Visita a sala de tratamento de água e preenchimento do <i>check-list</i>	1 vez por dia	Hirosako
Organização da pasta com documentos do tratamento de água	1 vez por semana	Joanna
Reposição de materiais do tratamento de água (cloro, sal do abrandador etc.)	1 vez por mês	Philippe
Limpeza e desinfecção do sistema	1 vez por mês	Empresa L'eau
Supervisão das atividades	1 vez por dia	Ziad

conduzirão a um desempenho superior. Isto é feito pela comparação com outra empresa. Especificamente, de como uma determinada tarefa é realizada nesta outra empresa. Com esta base de comparação, é possível atingir melhorias no seu próprio processo.

### PARA CASO DE EMERGÊNCIA, TENHA À MÃO OS CONTATOS DE TODO O PESSOAL ENVOLVIDO NO TRATAMENTO DA ÁGUA

Finalmente, a comunicação é fundamental. Tenha uma lista com os telefones comerciais, residenciais e celulares das pessoas e empresas envolvidas no tratamento de água para hemodiálise. Dissemine esta lista entre todos os envolvidos e tenha cópia atualizada em meios virtuais como *e-mails*, *Drop box* ou *Google documents*.

### Agradecimentos

Agradeço ao colega nefrologista Luiz Antonio Lucarelli pelas discussões e ensinamentos durante todos estes anos acerca do tema.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caires RA, Oliveira RB. Tratamento da água para hemodiálise: novas perspectivas. In Cruz J, Cruz HMM, Kirsztajn GM, Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia 11*. Sarvier: São Paulo, 2010, pp 493-499.
2. [www.anvisa.gov.br/legis/resol/2004/rdc/154\\_04rdc.pdf](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2004/rdc/154_04rdc.pdf)
3. [www.bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/portaria\\_518\\_2004.pdf](http://www.bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/portaria_518_2004.pdf)
4. Association for the Advancement of Medical Instrumentation: *American National Standard, Water. Treatment Equipment for Hemodialysis Applications*. ANSI/AAMI RD62. Arlington, VA: AAMI, 2001.
5. European Renal Association – European Dialysis Transplantation Association. European Best Practice Guidelines for haemodialysis IV – dialysis fluid purity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 7): 45-62.
6. 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.
7. Guth HJ, Gruska S, Kraatz G. On-line production of ultrapure substitution fluid reduces TNF-alpha and IL-6 release inpatients on hemodiafiltration therapy. *Int J Artif Organs* 2003; 26: 181-187.
8. 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.
9. Schiffli H, Lang SM. Effects of dialysis purity on uremic dyslipidemia. *Ther Apher Dial* 2010; 14: 5-11.
10. Lederer SR, Schiffli H. Ultrapure dialysis fluid lowers the cardiovascular morbidity in patients on maintenance hemodialysis by reducing continuous microinflammation. *Nephron* 2002; 91: 452-455.
11. Schindler R, Beck W, Deppisch R *et al*. Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3207-3214.
12. <http://site.sabesp.com.br/site/interna/Default.aspx?secaoId=42>

## TRANSPORTE DE SOLUTOS EM DIÁLISE EXTRACORPORAL: DIFUSÃO *VERSUS* CONVECÇÃO

Manuel Carlos Martins Castro



### INTRODUÇÃO

O transporte de solutos entre duas soluções separadas por uma membrana semipermeável pode ser feito por difusão ou convecção. Nos processos de difusão, o movimento do soluto é proporcional à diferença de concentração do soluto entre as duas soluções. Nos processos de convecção, esse transporte é feito pela filtração do solvente, com efeito de dragagem sobre o soluto.

No paciente com insuficiência renal, a depuração pela diálise pode ser feita utilizando-se processos de difusão, convecção ou associação dessas duas técnicas. Na hemodiálise, o transporte é basicamente difusional; na hemofiltração, convectivo; e na hemodiafiltração, difusional e convectivo. Para extração de uma massa significativa de soluto na hemofiltração e hemodiafiltração, é necessária a ultrafiltração de grandes volumes com consequente reposição de fluido para manter as condições hemodinâmicas do paciente.

### TRANSPORTE DE SOLUTOS NA DIFUSÃO

Nos processos difusionais, a massa extraída de soluto irá depender da concentração do soluto no sangue e no dialisato, do fluxo de sangue e de dialisato através do dialisador, da superfície do dialisador e do tempo de tratamento. O transporte difusional é governado pela lei de Fick, a qual é expressa matematicamente como:

$$J_s = D \times A \times (dC/dx) \quad (1)$$

onde  $J_s$  é o fluxo difusivo;  $D$ , o coeficiente de difusão do soluto;  $A$ , a área disponível para transporte; e  $dC/dx$ , o gradiente de concentração.

Os médicos preferem raciocinar com o conceito de depuração do dialisador. Matematicamente, em técnicas de diálise, onde predomina o transporte difusivo, a depuração é expressa como:

$$K_B = Q_B [(C_{Bi} - C_{Bo})/C_{Bi}] + Q_F (C_{Bo}/C_{Bi}) \quad (2)$$

onde  $Q_B$  é o fluxo de sangue através do dialisador;  $C_{Bi}$ , a concentração de soluto na entrada do dialisador;  $C_{Bo}$ , a concentração do soluto na saída do dialisador, e  $Q_F$  a taxa de ultrafiltração.

O fluxo difusivo é progressivamente menor quanto maior o tamanho da molécula em relação ao tamanho do poro<sup>1</sup>. Na hemodiálise as moléculas de tamanho pequeno são facilmente depuradas e o maior limitante para a massa extraída de soluto é o fluxo de sangue através do dialisador. Por outro lado, para solutos de peso molecular médio, a taxa de extração modifica-se pouco com as variações do fluxo de sangue através do dialisador.

### TRANSPORTE DE SOLUTOS NA CONVECÇÃO

Nos processos convectivos a massa extraída de soluto irá depender da concentração do soluto no sangue, da taxa de ultrafiltração, do volume ultrafiltrado e do tempo de tratamento.

Qualquer soluto diluído na água plasmática pode passar através dos poros de uma membrana semipermeável. O grau de facilidade ou dificuldade com que o soluto atravessa a membrana é avaliado pelo coeficiente de *sieving*, um parâmetro que representa a intensidade da restrição à passagem do soluto em função do tamanho



da molécula e do poro. O coeficiente *sieving* ( $S$ ) pode ser definido como:

$$S = 1 - \sigma \quad (3)$$

onde  $\sigma$  é o coeficiente de reflexão da molécula na membrana.

O coeficiente de *sieving* varia de zero para uma molécula completamente impermeável até um para uma molécula livremente permeável.

Matematicamente, o transporte convectivo pode ser expresso como:

$$J_C = Q_F \times C \times S \quad (4)$$

onde  $J_C$  é o fluxo convectivo;  $Q_B$ , o ritmo de transferência de fluido através da membrana;  $C$ , a concentração do soluto no fluido; e  $S$ , o coeficiente de *sieving* do soluto.

Por outro lado, a depuração do dialisador nas técnicas de diálise com grande transporte convectivo pode ser calculada como:

$$K_B = Q_{Bin} [(C_{Bi} - C_{Bo})/C_{Bi}] + (Q_{Bin} - Q_{Bout}) (C_{Bo}/C_{Bi}) \quad (5)$$

onde  $Q_{Bin}$  é o fluxo de sangue na entrada do dialisador, e  $Q_{Bout}$ , o fluxo de sangue na saída do dialisador. Entretanto, é necessário considerar que esta equação não avalia o real transporte de soluto via convecção, mas simplesmente corrige a equação de difusão para condições de grande diferença no fluxo de sangue entrando e saindo do dialisador.

Na diálise por convecção, para solutos de baixo peso molecular, a depuração permanece constante em um grande intervalo de volume ultrafiltrado, mas para solutos de médio e alto peso molecular a depuração será tanto maior quanto maior o volume ultrafiltrado.

## TRANSPORTE DE SOLUTOS NA DIFUSÃO-CONVECÇÃO

Nos processos que envolvem difusão e convecção, a massa extraída de soluto dependerá da concentração do soluto no sangue, do fluxo de sangue e dialisato através do dialisador, da superfície do dialisador, da taxa de ultrafiltração, do volume ultrafiltrado e do tempo de tratamento.

A massa extraída não é representada simplesmente pela soma do transporte difusivo e convectivo. Na verdade, ela dependerá da interação entre esses dois componentes. Diversos modelos matemáticos foram propostos para avaliar a depuração nessas condições. O mais simples deles estabelece que:

$$K_{HDF} = K_0 + Q_F \times T \quad (6)$$

onde  $K_0$  é a depuração em ultrafiltração zero;  $Q_B$ , o ritmo de ultrafiltração; e  $T$ , o coeficiente de transmitância, um parâmetro que depende das condições de fluxo e das propriedades da membrana. Geralmente  $T$  é considerado constante, mas um estudo experimental<sup>2</sup> mostrou que para qualquer soluto, quando a taxa de ultrafiltração é menor que 70mL/min, a depuração é dada pela equação:

$$K_{HDF} = K_0 + 0,46Q_F \quad (7)$$

e, para taxas de ultrafiltração acima de 70mL/min, pela equação:

$$K_{HDF} = K_0 + 0,46Q_F + 0,00083Q_F^2 \quad (8)$$

## PERMEABILIDADE HIDRÁULICA

A permeabilidade hidráulica ( $L_H$ ), uma medida do coeficiente de ultrafiltração da membrana de diálise, é a razão entre o fluxo de volume através da membrana ( $J_V$ ) e a diferença de pressão transmembrana ( $\Delta P$ ). Matematicamente, é expressa como:

$$L_H = J_V/\Delta P \quad (9)$$

Na presença de um gradiente de pressão coloidosmótica ( $\Delta\pi$ ), a expressão é definida como:

$$L_H = J_V/(\Delta P - \Delta\pi) \quad (10)$$

As especificações técnicas do dialisador geralmente indicam o fluxo de fluido através do filtro ( $J_V$ ) como uma função do coeficiente de ultrafiltração ( $K_{UF}$ ), que representa o produto da permeabilidade hidráulica pela área do filtro ( $A$ ). Sendo assim, temos que:

$$J_V = K_{UF} \times \Delta P \quad (11)$$

Na presença de um gradiente de pressão coloidosmótica a expressão passa a ser definida como:

$$J_V = K_{UF} (\Delta P - \Delta\pi) \quad (12)$$

## DEPURAÇÃO VERSUS PESO MOLECULAR

Em condições de transporte difusivo, como na hemodiálise, quanto maior o peso molecular menor a depuração. Dessa maneira, substâncias com peso molecular acima de 1.000Da apresentam depuração muito pequena. Por outro lado, em condições de transporte convectivo, como na hemofiltração, a depuração é pouco influenciada pelo peso molecular até valores ao redor de 10.000Da. Somente para valores superiores a depuração cai agudamente com o aumento do peso molecular. O mesmo acontece em condições de transporte difusivo e convectivo como na hemodiafiltração. Entretanto, com esta técnica a depuração de moléculas abaixo de 100Da é maior na hemodiafiltração que na hemofiltração, em função do acréscimo do transporte difusivo.

No transporte difusivo, a depuração de moléculas pequenas, como ureia e creatinina, é altamente dependente do fluxo de sangue através do dialisador, mas para moléculas médias, como a beta-2-microglobulina, o fluxo de sangue influencia muito pouco a depuração<sup>3</sup>. Por outro lado, no transporte convectivo a taxa de ultrafiltração influencia muito pouco a depuração de moléculas pequenas, mas para moléculas médias quanto maior a ultrafiltração maior a depuração<sup>3</sup>.

Resumindo, durante a diálise a massa extraída de determinada substância irá depender de seu peso molecular, das características do transporte (difusão ou convecção), da taxa de ultrafiltração, da taxa de reposição e

do local de infusão do fluido de reposição (pré ou pós-diluição). Sendo assim, em relação à hemodíalise, na hemodiafiltração pode ocorrer uma pequena redução na massa extraída de moléculas pequenas, acompanhada por uma grande elevação na extração de moléculas médias<sup>4</sup>.

Em função do impacto destas múltiplas variáveis sobre a massa extraída de solutos, na prática clínica os processos que envolvem o transporte convectivo utilizam as técnicas de hemofiltração pré-diluição e hemodiafiltração pós-diluição, pois se adequadamente prescritas elas podem acrescentar um ganho de eficiência em relação à hemodíalise difusional<sup>1</sup>.

## PRESCRIÇÃO NA HEMOFILTRAÇÃO

A hemofiltração é uma forma de depuração usada principalmente no tratamento de pacientes com lesão renal aguda, sendo prescrita como um método lento e contínuo de depuração. Com essa técnica, a massa extraída de qualquer soluto dependerá fundamentalmente do volume ultrafiltrado. Portanto, se o tempo de diálise for muito reduzido, o volume de ultrafiltrado será menor e, conseqüentemente, também a dose do tratamento será menor.

A reposição de fluido após o filtro de diálise está associada com acentuada hemoconcentração no interior do capilar, o que limita o volume ultrafiltrado. Na prática, a taxa de ultrafiltração não deve exceder 30% do fluxo de sangue que atravessa o dialisador, isto limita muito o volume total ultrafiltrado. Sendo assim, esta técnica não é utilizada rotineiramente no tratamento de pacientes em diálise curta.

Para pacientes em tratamento ambulatorial com hemofiltração, a modalidade pré-diluição é a mais utilizada. Entretanto, como ocorre diluição do sangue antes de sua entrada no filtro, é necessário ultrafiltrar grandes volumes para se extrair uma massa de soluto significativa.

Por outro lado, quanto maior o peso do paciente, maior o volume a ser depurado; portanto, maior o volume de ultrafiltração, a taxa de ultrafiltração e o volume de reposição durante uma sessão de hemofiltração curta. Essas limitações têm feito com que essa modalidade de diálise seja utilizada principalmente no tratamento de pacientes com peso corporal abaixo de 70kg.

Uma regra simples para prescrever o volume a ser ultrafiltrado na hemofiltração pós-diluição consiste em multiplicar o Kt/V prescrito pelo volume de água corporal, que corresponde a 55% do peso. Quando se utiliza a técnica de pré-diluição, o valor encontrado deve ser multiplicado por dois<sup>5</sup>. Sendo assim, para um paciente de 70kg e Kt/V igual a 1,2, o volume ultrafiltrado deve ser de, aproximadamente, 46 litros na modalidade pós-diluição e 92 litros na pré-diluição. Outra maneira para prescrever o volume de ultrafiltração na hemofiltração pré-diluição consiste simplesmente em multiplicar o peso do paciente por 1,3<sup>6</sup>.

Para pacientes com elevado peso corporal, o volume de água corporal é grande e o volume a ser ultrafiltrado também. Conseqüentemente, quanto menor o tempo de diálise, maior a pressão transmembrana. Este fator é um limitante que obriga a utilização de hemofiltros com elevado coeficiente de permeabilidade hidráulica.

A tabela 63.1 mostra um exemplo de prescrição para uma sessão de hemofiltração. Como se observa, os valores atingidos de Kt/V são menores que os preconizados pelo K/DOQI<sup>7</sup>. Nessa condição, a maneira mais eficiente para aumentar a dose de tratamento é elevar o fluxo de sangue para valores acima de 400mL/min, aumentar o tempo de tratamento ou selecionar um paciente com peso corporal inferior a 60kg, pois nesses indivíduos o volume de distribuição de ureia (V) é menor e, conseqüentemente, a dose de diálise maior.

Nessa linha de raciocínio, cabe ressaltar que o modelo de cinética de ureia baseado no conceito de Kt/V

Tabela 63.1 – Exemplo de prescrição para hemofiltração, considerando um paciente com peso de 70kg, água corporal total (V) de 38,5 litros e tempo de diálise de 4 horas.

	HF pós-diluição	HF pré-diluição
Q <sub>S</sub> (mL/min)	350	350
Q <sub>UF</sub> (mL/min)	105	350
FF (%)	30	100
Depuração de ureia (mL/min)	105	175
Q <sub>R</sub> (mL/min)	Q <sub>UF</sub> - ΔP (em g/min)	Q <sub>UF</sub> - ΔP (em g/min)
Vol. UF (L)	25,2	84
Vol. infusão (L)	21,6	80,4
Δ Peso (kg)	3,6	3,6
Kt (L)	25,2	42
Kt/V	0,65	1,09

Q<sub>S</sub> = fluxo de sangue; Q<sub>UF</sub> = taxa de ultrafiltração; FF = fração de ultrafiltração = Q<sub>UF</sub>/Q<sub>S</sub>; Q<sub>R</sub> = taxa de reposição; ΔP = perda de peso durante a diálise.

foi desenvolvido para aplicação em diálises por difusão. Sendo assim, o valor mínimo de  $Kt/V$  com a técnica de diálise convectiva pode ser diferente daquele atualmente preconizado<sup>8</sup>.

## PRESCRIÇÃO NA HEMODIAFILTRAÇÃO

A hemodiafiltração agrega a depuração convectiva à difusão. Matematicamente, esta relação pode ser expressa pela equação 7. Consequentemente, se mantidas as mesmas condições de fluxo de sangue, fluxo de dialisato, filtro de diálise, perda de peso e tempo de tratamento, a depuração difusiva será aproximadamente igual àquela obtida na hemodiálise. Entretanto, a depuração total será maior em função do acréscimo da depuração convectiva, que será tanto maior quanto maior a taxa de ultrafiltração.

A máquina de diálise quando preparada para hemodiafiltração mantém as mesmas condições operacionais da hemodiálise. Dessa maneira, a produção total de dialisato é elevada para garantir o fluxo de reposição prescrito e um fluxo de dialisato de 500mL/min. Isto garante uma dose mínima de tratamento semelhante àquela da hemodiálise.

Na hemodiafiltração pós-diluição, definimos que o tratamento é de alta eficiência quando o volume ultrafiltrado é maior que 15 litros<sup>4</sup>, isto equivale a uma taxa de ultrafiltração de 62mL/min quando o tempo de diálise é de 4 horas. Portanto, isto significa somar 28mL/min à depuração difusional, o que representa um ganho de eficiência ao redor de 10%.

Neste ponto, cabe ressaltar que na hemodiafiltração o impacto do volume ultrafiltrado na massa extraída de moléculas pequenas é baixo. Todavia, essa técnica de diálise está associada com aumento significativo na extração de moléculas médias quando comparada à hemodiálise<sup>9</sup>. Portanto, na modalidade pós-dilucional o ganho adicional está na depuração de moléculas médias.

A tabela 63.2 mostra exemplos de prescrição de sessões de hemodiafiltração pós-diluição. Em nossa Unidade temos trabalhado com taxas de reposição na faixa de 25 a 30mL/min.

## COMPARAÇÃO DA MASSA EXTRAÍDA DE SOLUTO EM HEMODIÁLISE, HEMODIAFILTRAÇÃO PÓS-DILUCIONAL E HEMOFILTRAÇÃO PRÉ-DILUCIONAL

Na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da FMUSP, temos utilizado a hemodiálise por difusão e os métodos convectivos, com as técnicas de hemodiafiltração pós-dilucional e hemofiltração pré-dilucional, para tratamento de pacientes com doença renal crônica em programa de diálise ambulatorial, três vezes por semana. Nas três modalidades de diálise utilizamos capilares de alta eficiência, alto fluxo,  $K_{UF} = 60\text{mL/h/mmHg}$ , e superfície de  $2\text{m}^2$ . A tabela 63.3 mostra os parâmetros de prescrição da Unidade.

Em um estudo comparativo, nosso grupo avaliou a eficiência dessas três técnicas pela quantificação direta da diálise, por meio da coleta do dialisato e cálculo da massa extraída do soluto<sup>10</sup>. A tabela 63.4 mostra um resumo de nossos principais resultados. Tomando a hemodiálise como referência, quando se comparou com a hemodiafiltração pós-diluição, observamos elevação da ordem de 10 a 15% na massa extraída de ureia, creatinina, ácido úrico e beta-2-microglobulina, enquanto para o fósforo não houve variação na massa extraída. Quando se comparou com a hemofiltração pré-diluição, observamos redução ao redor de 30 a 40% na massa extraída de ureia, creatinina, ácido úrico e fósforo e 12% para a beta-2-microglobulina.

Ao se avaliar a dose de diálise pelo  $Kt/V$  de ureia, observou-se semelhança entre a hemodiálise e a hemodiafiltração, o que mostra o pequeno impacto da depu-

Tabela 63.2 – Exemplos de prescrição de hemodiafiltração pós-dilucional com fluxo de sangue de 350mL/min e tempo de tratamento de 4 horas.

Volume do sangue ultrafiltrado (%)	Taxa de reposição (mL/min)	Volume de reposição (L)	Fluxo de dialisato (mL/min)
28	100	24	500
23	80	19	520
18	63	15	537
14	50	12	550

Tabela 63.3 – Modelo de prescrição para hemodiálise, hemodiafiltração pós-dilucional e hemofiltração pré-dilucional em uso na Unidade de Diálise do HCFMUSP.

	Td (min)	Q <sub>S</sub> (mL/min)	Q <sub>D</sub> (mL/min)	Q <sub>UF</sub> (mL/min)	Q <sub>UF</sub> /Q <sub>S</sub> (%)	Vol. R (L)	Vol. R/Peso (peso ≈ 70kg)
HD	240	350	500	NA	NA	NA	NA
HDF	240	350	500	90	29	21,6	0,3
HF	240	350	NA	390	114	93,6	1,33

T<sub>D</sub> = tempo de tratamento; Q<sub>S</sub> = fluxo de sangue; Q<sub>D</sub> = fluxo de dialisato; Q<sub>UF</sub> = taxa de ultrafiltração; Q<sub>UF</sub>/Q<sub>S</sub> = fração de filtração; Vol. R = volume de reposição; NA = não se aplica.



**Tabela 63.4** – Comparação relativa entre a massa extraída de diversas substâncias, a perda de albumina e os índices de adequação quando se compara a hemodialisé de alto fluxo e alta eficiência com a hemodiafiltração pós-diluição e a hemofiltração pré-diluição.

	HD (referência)	HDF	HF
Ureia	1	1,15	0,7
Creatinina	1	1,09	0,65
Acido úrico	1	1,11	0,68
Fósforo	1	0,98	0,58
Beta-2-MG	1	1,12	0,88
Albumina	1	4,0	3,8
sp Kt/V	1	1,02	0,79
std Kt/V	1	1,02	0,87

MG = microglobulina; sp = *single pool*; std = *standard* (padrão)

ração convectiva quando se utilizam as técnicas de alto fluxo e alta eficiência para a depuração difusional. Por outro lado, houve redução na dose de diálise com a hemofiltração pré-diluição quando se prescreveu um volume de reposição 30% maior que o peso do paciente (Tabela 63.3).

Verificamos que, em indivíduos com peso corporal superior a 65kg, o volume ultrafiltrado deve ser maior que 1,3 vez o peso corporal para se atingir um Kt/V de acordo com o recomendado pelas diversas diretrizes. Entretanto, para volume de ultrafiltrado maior que 30% do peso corporal é necessário aumentar o fluxo de sangue e dispor de um filtro com coeficiente de ultrafiltração maior que 100mL/h/mmHg. Somente nessa condição não ocorrerá acentuada elevação da pressão transmembrana, o que leva ao frequente travamento da bomba de sangue.

Ainda em nosso estudo, quando utilizamos os métodos convectivos, observamos aumento de quatro vezes na perda de albumina no dialisato. Todavia, na média, essa perda não ultrapassou 1,5g por sessão de hemodiafiltração ou hemofiltração, sugerindo um pequeno impacto no estado nutricional do paciente.

## CONCLUSÃO

Embora alguns estudos tenham sugerido melhor evolução dos pacientes tratados com técnicas de diálise envolvendo métodos convectivos de depuração, parece que isto não está relacionado com a dose de diálise medida pelo

Kt/V. Na verdade, é possível que o valor-alvo para o Kt/V seja diferente em hemodialisé, hemodiafiltração e hemofiltração.

De qualquer maneira, o transporte de solutos em diálise, envolvendo técnicas de depuração, seja por difusão, seja por convecção, dependerá da qualidade do acesso vascular, do fluxo de sangue, do fluxo de dialisato, das características do dialisador, da taxa de ultrafiltração, do volume de reposição, do local onde esse volume é infundido no circuito extracorporeal e, finalmente, do tempo de tratamento.

Embora as modernas máquinas de diálise incorporem diversos programas que auxiliam na prescrição da terapia, caberá ao médico o ajuste final da prescrição. Se isto for feito de maneira adequada, as diferenças entre as técnicas de depuração difusiva e convectiva tendem a diminuir. Entretanto, mais estudos e maior tempo de observação serão necessários para afirmarmos, com segurança, que um ou outro método de depuração é superior. Isto é particularmente importante, pois atualmente os parâmetros utilizados para prever o risco de morbidade e mortalidade não conseguem estabelecer com clareza se os métodos de depuração por convecção são superiores às técnicas de difusão.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leypoldt JK. Solute fluxes in different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 1): 3-9.
2. Jaffrin MY, Ding LH, Laurent M. Simultaneous convective and diffusive mass transfers in a hemodialyser. *J Biomech Engl* 1990; 112: 212-219.
3. Wizemann V. Low-(classical) and high-efficiency haemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2007; 158: 103-109.
4. Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W *et al*. On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: a comparison of efficacy. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 81-90.
5. Canaud B, Krieter D. Hemodiafiltration and hemofiltration. In Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds). *Handbook of Dialysis*, 4<sup>th</sup> ed. Lippincott: Philadelphia/PA; 2007, pp 265-275.
6. Ledebro I. Principles and practice of hemofiltration and hemodiafiltration. *Artif Organs* 1998; 22: 1525-1594.
7. K/DOQI 2006: Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (Suppl 1): S1-S90.
8. Bolasco P, Altieri P, Sorba G *et al*. Adequacy in pre-dilution haemofiltration; Kt/V or infusion volume? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 2): 60-64.
9. Lornoy W, Becaus I, Billioux JM *et al*. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of  $\beta_2$ -microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 1): 49-54.
10. Da Ponte Silva P. Avaliação da extração e cinética de solutos em pacientes submetidos à hemodialisé convencional, hemodiafiltração pós-diluição e hemofiltração pré-diluição. Dissertação de mestrado. São Paulo/FMUSP, 2012.

# REQUISITOS TÉCNICOS PARA IMPLANTAÇÃO DE UM PROGRAMA AMBULATORIAL DE HEMOFILTRAÇÃO E HEMODIAFILTRAÇÃO

Manuel Carlos Martins Castro



## INTRODUÇÃO

As taxas de morbidade e mortalidade na diálise extracorporeal têm permanecido inaceitavelmente elevadas apesar do melhor conhecimento da fisiopatologia da uremia, do transporte de solutos durante a diálise e das novas tecnologias incorporadas à hemodiálise. Nesse sentido, tem havido um interesse crescente no desenvolvimento de novos métodos de depuração extracorporeal na tentativa de reduzir as taxas de morbimortalidade<sup>1-5</sup>.

O transporte de solutos durante a diálise extracorporeal pode ser feito através de difusão e convecção. Os métodos difusionais são utilizados desde o início da hemodiálise para o tratamento de pacientes com doença renal crônica terminal. Nessa técnica os solutos não ligados a proteínas são removidos por difusão do sangue para uma solução eletrolítica através de uma membrana semipermeável. Esse transporte é diretamente modulado pela diferença de concentração do soluto entre a água plasmática e a solução de diálise. Moléculas pequenas apresentam um coeficiente de difusão mais elevado e passam facilmente através da membrana semipermeável; entretanto, moléculas maiores, como a beta-2 microglobulina, difundem-se mais lentamente. Na técnica de diálise por difusão, o volume ultrafiltrado é reduzido e suficiente apenas para extrair o volume de fluido acumulado no intervalo interdialítico, o qual varia ao redor de 4 a 5% do peso.

Os métodos de depuração convectivos foram introduzidos na prática clínica nos anos 1970 e, inicialmente, não foram bem aceitos, principalmente em função das limitações operacionais. Nessa técnica a depuração é realizada através da ultrafiltração de grandes volumes de fluido que arrastam consigo soluto. Esse mecanismo é conhecido como *dragagem* do solvente. A hemofiltração

é o protótipo dessa técnica de diálise extracorporeal. As membranas utilizadas para esse tipo de diálise devem apresentar um coeficiente de ultrafiltração elevado, permitindo a filtração de grandes volumes sem a necessidade de elevados valores de pressão transmembrana. Essa característica da membrana altera pouco a remoção de moléculas pequenas, mas aumenta muito a capacidade de remoção de moléculas médias. De qualquer maneira, a massa extraída de determinado soluto será proporcional ao volume ultrafiltrado. Este aspecto limita a eficiência das técnicas baseadas puramente em depuração por convecção, pois a ultrafiltração de grandes volumes implica a necessidade da infusão de grandes volumes de líquido de reposição. Este foi um dos principais motivos para desestimular o uso da convecção como técnica de diálise extracorporeal.

Um terceiro tipo de depuração associa os métodos de difusão e convecção através da técnica de hemodiafiltração. Nesse processo a extração de moléculas pequenas não é dependente do volume ultrafiltrado, pois ocorre predominantemente por difusão. Por outro lado, a extração de moléculas médias é maior que nos métodos convencionais de hemodiálise, pois, além do transporte por difusão, ocorre o transporte por convecção, o que eleva a eficiência da diálise apesar da utilização de volumes de fluido de reposição menores que aqueles utilizados na hemofiltração.

Com o desenvolvimento das técnicas de produção *on line* do fluido de reposição a partir do dialisato, foi possível a obtenção de grandes volumes de fluido de reposição, o que motivou um novo interesse nas técnicas de depuração por convecção. Contudo, para a implantação de um programa de diálise ambulatorial baseado nas técnicas de convecção ou da associação de difusão e

convecção é necessário tecnologia adicional àquela utilizada na depuração por difusão. Neste capítulo são apresentados e discutidos esses requisitos.

## TRATAMENTO DE ÁGUA

A pureza da água utilizada no processo de diálise é fundamental para o sucesso do tratamento<sup>6</sup>. O sangue de pacientes em hemodiálise 4 horas, três vezes por semana, é exposto ao contato com 360 a 570 litros de dialisato por semana. Consequentemente, a qualidade da água e do dialisato é fundamental para prevenir complicações.

O controle de qualidade da água envolve análises de composição físico-química e contaminação bacteriana<sup>7</sup>. Até meados dos anos 1980, a preocupação estava centrada principalmente na composição físico-química. O desenvolvimento dos abrandadores, dos deionizadores e da osmose reversa teve como principal objetivo tornar a água da diálise livre de contaminantes iônicos e oligoelementos. Posteriormente, constatou-se a relação entre contaminação microbiológica com reações pirogênicas e com o estado microinflamatório presente nos pacientes em diálise. Esta relação deslocou a atenção para a produção de água de diálise pura e ultrapura.

O sistema de tratamento de água para diálise é composto de múltiplos estágios que envolvem microfiltros com poros de 5 micra, filtro de areia (para a remoção de material particulado), filtro de carvão ativado (para a adsorção de cloraminas, clorina e contaminantes orgânicos), microfiltros com poros de 1 micra, abrandador (para remoção de cálcio, magnésio, ferro e manganês) e uma ou duas membranas de osmose reversa (membrana de filtração e deionização com um *cut-off* aproximado de 300Da). Em alguns sistemas o tratamento é completado pela presença de um deionizador e radiação ultravioleta.

Ao final dessa cadeia, a água produzida é armazenada em tanques de estocagem com uma alça de distribui-

ção para abastecer as máquinas de diálise. A água no interior da tubulação de distribuição deve estar em contínuo movimento, devendo-se evitar acotovelamentos e pontos cegos para diminuir a proliferação bacteriana. Periodicamente, de acordo com o cronograma estabelecido pelo fabricante do equipamento, os diversos componentes do sistema são submetidos a manutenção e desinfecção para prevenir o biofilme.

Diversas entidades médicas estabeleceram parâmetros para os níveis máximos de contaminantes químicos e microbiológicos para a água da hemodiálise<sup>8-11</sup>. No Brasil, a RDC número 154 de 15 de junho de 2004 normatiza esses valores<sup>12</sup>.

Do ponto de vista físico-químico, os requisitos estabelecidos para a qualidade da água para hemodiálise (transporte por difusão) são os mesmos que aqueles para a hemofiltração (transporte por convecção) e hemodiafiltração (transporte por difusão e convecção). Entretanto, na diálise por convecção o grau de pureza microbiológica do fluido de reposição é muito superior àquele estabelecido para a água da diálise ou para o dialisato<sup>13-15</sup>. Isso é necessário porque o fluido de reposição, produzido *online*, é diretamente infundido na corrente sanguínea do paciente, através de uma porta aberta no circuito extracorporeal da diálise. A tabela 64.1 mostra os níveis recomendados de contaminantes microbiológicos nas soluções de diálise.

Hoje, as máquinas para diálise por convecção são capazes de produzir dialisato e fluido de reposição ultrapuros *online*, através de um processo de ultrafiltração conhecido como esterilização a frio<sup>16</sup>.

## ÁGUA ULTRAPURA

O conceito de água ultrapura refere-se à água com uma resistividade na faixa de 0,1 a 0,5MΩ/cm, o que é facilmente obtido pelas membranas de osmose reversa. Por

Tabela 64.1 – Níveis recomendados de contaminantes microbiológicos nas soluções de diálise.

	AAMI (USA)	ESBP (ERA-EDTA)	Renal Association (UK)	CARI (Austrália)	RDC 154 (Brasil)
<b>Água para diálise</b>					
Bactérias (UFC/mL)	200	100	100	100	200
Endotoxinas (UE/mL)	2	0,25	0,25	0,25	2
<b>Dialisato padrão</b>					
Bactérias (UFC/mL)	200	100	100	100	2000*
Endotoxinas (UE/ mL)	2	0,25	0,25	0,25	–
<b>Dialisato ultrapuro</b>					
Bactérias (UFC/mL)	0,1	0,1	0	0,1	–
Endotoxinas (UE/mL)	0,03	0,03	0,015	0,03	–
<b>Fluido para reinfusão</b>					
Bactérias (UFC/mL)	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	0	10 <sup>-6</sup>	–
Endotoxinas (UE/mL)	0,03	0,03	0,015	0,03	–

\* Colhido na máquina de hemodiálise. AAMI = Association for the Advancement of Medical Instrumentation; ESBP = European Best Practice Guidelines; CARI = Caring for Australasians with Renal Impairment.



outro lado, a contaminação bacteriana deve ser inferior a 0,1UFC/mL e a concentração de endotoxinas menor que 0,03EU/mL<sup>17</sup>. Esse padrão de qualidade não é atingido pelos sistemas convencionais de tratamento de água para diálise, sendo, portanto, necessário um tratamento adicional para garantir a pureza microbiológica da água, do dialisato e do fluido de reposição utilizados nas diálises por convecção<sup>18,19</sup>.

Um sistema de dupla passagem em membrana de osmose reversa pode garantir a produção de água com esse padrão microbiológico, mas esta qualidade é difícil de ser mantida durante a passagem da água pelo sistema de distribuição, a menos que a formação de biofilme seja prevenida através da realização de frequentes desinfecções.

## DIALISATO ULTRAPURO

A produção de dialisato ultrapuro é feita a partir da mistura de água tratada por osmose reversa com o concentrado ácido e básico<sup>13</sup>. O concentrado ácido usualmente não representa problema, uma vez que a elevada concentração de sal não permite o crescimento bacteriano. Por outro lado, o concentrado básico, composto por bicarbonato, é altamente suscetível à contaminação, especialmente se preparado por centrais de distribuição<sup>20</sup>. A utilização de galões de bicarbonato também eleva o risco de contaminação bacteriana. Sendo assim, alguns autores recomendam a utilização de bicarbonato em pó para a preparação do dialisato, mas isto não é uma conduta universal<sup>18</sup>.

## ULTRAFILTROS

Uma vez produzido, o dialisato passa através de dois ultrafiltros localizados no interior da máquina de hemodiálise<sup>13,14,18</sup>. Após a passagem pelo primeiro ultrafiltro, o dialisato torna-se ultrapuro. Na hemodiafiltração, uma fração do dialisato ultrapuro é dirigida para o filtro de diálise, onde se realiza o processo de difusão, e a outra parte é desviada para um segundo ultrafiltro que produzirá o fluido de reposição, o qual será infundido no circuito extracorpóreo da diálise. Nas sessões de hemofiltração todo o dialisato passa pelos dois ultrafiltros antes de ser infundido no paciente.

As membranas desses filtros são de poliamida ou polissulfona, as quais, embora altamente permeáveis à água e aos solutos de baixo peso molecular, não permitem a passagem de bactérias ou constituintes de sua parede celular<sup>21</sup>. Muitos pirogênicos derivados de bactérias apresentam um tamanho inferior ao diâmetro dos poros; conseqüentemente, a capacidade de adsorção dessas membranas é fundamental para a produção de dialisato livre de pirogênicos<sup>13</sup>.

A membrana desses ultrafiltros apresenta características de tamanho e densidade de poros diferentes das membranas de diálise, o que promove a retenção de bactérias e endotoxinas através dos mecanismos de adsorção e retenção<sup>13,18</sup>. Em função da redução progressiva

da capacidade de reter moléculas, esses ultrafiltros devem ser substituídos a intervalos regulares. Em geral, a vida útil varia entre 2 e 3 meses, dependendo do número de terapias e das recomendações do fabricante.

Como os ultrafiltros são reutilizados, é fundamental que entre as sessões de diálise as máquinas sejam submetidas a um processo de desinfecção química e térmica. Durante esse processo, o circuito hidráulico da máquina é esterilizado prevenindo a formação de biofilme. Paralelamente, a integridade da membrana dos ultrafiltros é testada por meio de um teste de pressão. Somente após esse processo, que consome ao redor de 50 a 60 minutos, o equipamento estará pronto para uma nova sessão de tratamento.

Nos métodos de depuração convectiva com produção *online* do fluido de reposição, quando os controles microbiológicos estão dentro dos valores preconizados, pode ocorrer uma falsa sensação de segurança; entretanto, todo o esforço deve ser feito para promover a aderência do *staff* aos protocolos de desinfecção e manutenção dos equipamentos.

## MÁQUINA DE HEMODIÁLISE

Todo equipamento desenvolvido para ser utilizado em terapias de hemofiltração e hemodiafiltração pode ser utilizado para sessões de hemodiálise clássica. Entretanto, as hemodialisadoras convencionais não podem ser utilizadas para realização dos métodos de depuração convectiva. Isto significa a necessidade de um investimento financeiro.

Além do sistema para produção *online* do fluido de reposição, as máquinas para hemofiltração e hemodiafiltração devem dispor de um sofisticado sistema de controle de ultrafiltração. Esse controle é obtido por meio de uma câmara de balanceamento que ajusta a taxa de ultrafiltração e o fluxo de reposição de acordo com a prescrição médica.

Sem dúvida, a realização da manutenção preventiva do equipamento, de acordo com a recomendação do fabricante, é fundamental para o sucesso e segurança de um programa de diálise baseado em métodos convectivos de extração de solutos.

## FILTRO DE DIÁLISE

Os filtros de diálise utilizados nas técnicas de depuração por convecção devem ser de alta eficiência, com um KoA maior que 600mL/min, e de alto fluxo, com um coeficiente de ultrafiltração superior a 20mL/h/mmHg de pressão transmembrana<sup>22,23</sup>. Na hemodiafiltração pós-dilucional com taxa de ultrafiltração superior a 70mL/min e na hemofiltração pré-dilucional com taxa de ultrafiltração maior que 300mL/min, a elevação excessiva da pressão transmembrana pode causar repetidas interrupções da bomba de sangue. Nessas condições, o coeficiente de ultrafiltração do filtro deve ser superior a 50mL/h/mmHg<sup>22</sup>. Além disso, na hemofiltração, depen-

dendo do tamanho do paciente, do volume a ser ultrafiltrado e da duração da sessão, pode ser necessário o uso de hemofiltros com coeficiente de ultrafiltração maior que 100mL/h/mmHg.

Os centros de diálise que realizam as técnicas de hemofiltração e hemodiafiltração não reutilizam os filtros de diálise. Isto faz com que essas técnicas de diálise sejam caras, limitando sua utilização em países em desenvolvimento. Entretanto, estudo realizado na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da FMUSP mostrou que o reuso do filtro e das linhas não compromete a eficiência do tratamento nos métodos convectivos<sup>24</sup>. Todavia, é fundamental observar rígidos padrões de controle de qualidade para garantir a biossegurança do processo de reuso.

## LINHAS DO CIRCUITO EXTRACORPORAL

Nas sessões de diálise que envolvem a pré-diluição do sangue é necessário que a linha arterial tenha uma cata-bolha após a bomba de sangue, que servirá como porta de entrada para o fluido de reposição. Além disso, é fundamental a presença de uma extensão para monitorar a pressão pré-bomba de sangue. Esses dispositivos nem sempre estão disponíveis nas linhas arteriais de diálise. Nas terapias que envolvem a técnica de pós-diluição, o fluido de reposição é infundido no cata-bolha da linha venosa.

Um insumo adicional para a realização das sessões de terapia convectiva é o segmento de linha utilizado para a infusão do fluido de reposição. Esse segmento possui uma válvula antirrefluxo que impede o retorno do sangue em direção à porta do fluido de reposição. Em função disso, essa linha não pode ser reutilizada, elevando o custo da terapia.

## ACESSO VASCULAR

A qualidade do acesso vascular é fundamental para o sucesso de qualquer técnica de diálise extracorporeal. Isto é particularmente verdadeiro para as técnicas de transporte convectivo. O fluxo mínimo de sangue no circuito extracorporeal deve ser de 350mL/min e, preferencialmente, entre 400 e 450mL/min. Fluxos dessa magnitude são difíceis de obter com um cateter, e nas fistulas arteriovenosas exigem veias calibrosas e punções com agulhas 15G. Na impossibilidade de se conseguir atingir esses valores de fluxo de sangue, o tempo de terapia deve ser reajustado para não comprometer a eficiência do tratamento.

## EQUIPE DE ENFERMAGEM

A implantação de técnicas de hemofiltração e hemodiafiltração exige uma equipe de enfermagem apta a desenvolver cinco passos: 1. montar o equipamento para as duas modalidades de terapia; 2. instalar a diálise e programar as diversas combinações de fluxo de sangue, dialisato e fluido de reposição de acordo com a prescrição

médica nas terapias pré e pós-dilucional; 3. interpretar os alarmes de modo a resolver intercorrências relacionadas à pressão nas linhas arterial, venosa e transmembrana; 4. finalizar a terapia utilizando o próprio fluido de reposição para devolver o sangue para o paciente; e 5. programar o máquina para o ciclo de desinfecção.

O treinamento de enfermeiros e técnicos de enfermagem é oferecido pela empresa que fornece o equipamento e, habitualmente, não excede o período de uma semana.

## CONCLUSÕES

Os requisitos para a implantação de um programa ambulatorial de hemofiltração e hemodiafiltração envolvem uma máquina de diálise específica com bomba-rotele adicional para infusão da solução de reposição, ultrafiltros para produção do fluido de reposição ultrapuros, segmento de linha para infusão do fluido de reposição, filtros de diálise com elevado coeficiente de ultrafiltração e controle microbiológico rigoroso. Além do equipamento adequado, é essencial que a equipe de enfermagem seja previamente treinada e capacitada para o manuseio das modalidades convectivas de depuração.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR *et al*. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69: 2087-2093.
2. Blankestijn P, Lebedo I, Canaud B. Hemodiafiltration: clinical evidence and remaining questions. *Kidney Int* 2010; 77: 581-587.
3. Ward RA, Schmidt B, Hullin J *et al*. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2344-2350.
4. Maduell F. Convection versus diffusion: is it time to make a change? *Nefrologia* 2009; 29: 589-593.
5. Teruel Briones JL. Convection versus diffusion: is it time to make a change? *Nefrologia* 2009; 29: 594-603.
6. Nicholas HA, Levin R. The implications of water quality in hemodialysis. *Semin Dial* 2003; 16: 492-497.
7. Gordon SM, Oettinger CW, Bland LA *et al*. Pyrogenic reactions in patients receiving conventional, high-efficiency, or high-flux hemodialysis with bicarbonate dialysis containing high concentration of bacteria and endotoxin. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1436-1444.
8. Association for the Advancement of Medical Instrumentation: Dialysate for hemodialysis. ANSI/AAMI RD 52:2004. Arlington, Association for the Advancement of Medical Instrumentation, 2004.
9. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association: European best practice guidelines for haemodialysis (part I), section IV: dialysis purity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 7): 45-62.
10. The Renal Association and Royal College of Physicians of London: *Treatment of Adults and Children with Renal Failure: Standards and Audit Measures*, 3<sup>th</sup> ed. Lavenham Press: London, 2002.
11. CARI Guidelines: Dialysis adequacy guidelines – water quality for hemodialysis. *Nephrology* 2005; 10: S61-S80.
12. [http://www.saude.mg.gov.br/atos\\_normativos/legislacao-sanitaria/estabelecimentos-de-saude/hemodialise/res\\_154.pdf](http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/legislacao-sanitaria/estabelecimentos-de-saude/hemodialise/res_154.pdf)
13. Canaud B, Bosc JY, Leray H *et al*. Microbiological purity of dialysate for on-line substitution fluid preparation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 2): 21-30.

14. Cappelli G, Ricardi M, Bonucchi D *et al.* Quality of water, dialysate and infusate. *Contrib Nephrol* 2007; 158: 80-86.
15. Ledebø I. Ultrapure dialysis fluid – how pure is it and do we need it? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 20-23.
16. Henderson LW, Beans E. Successful production of sterile of pyrogen-free electrolyte solution by ultrafiltration. *Kidney Int* 1978; 14: 522-525.
17. Ledebø I, Nystrand R. Defining the microbiological quality of dialysis fluid. *Artif Organs* 1999; 23: 37-43.
18. Ledebø I. On-line preparation of solutions for dialysis: practical aspects versus safety and regulations. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S78-S83.
19. Cappelli G, Perrone S, Ciuffreda A. Water quality for on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 5: 12-16.
20. Bland LA, Ridgeway R, Aguerro SM *et al.* Potential bacteriologic and endotoxin hazards associated with liquid bicarbonate concentrate. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1987; 33: 542-545.
21. Göhl H, Buck R, Strathmann H. Basic features of polyamide membranes. *Contrib Nephrol.* 1992; 96: 1-25.
22. Nicholas AH. Membranes and filters for haemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2007; 158: 57-67.
23. Ronco C, Ballestri M, Cappelli G. Dialysis membranes in convective treatments. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 2): 31-36.
24. Melo NCV. *Impacto do Reprocessamento de Dialisadores de Alto Fluxo e Alta Eficiência sobre o Transporte de Solutos em Sessões de Hemodiafiltração online Curta Diária.* Tese de Doutorado. São Paulo/FMUSP, 2012.



## OBESIDADE: BOM OU MAU PROGNÓSTICO NO PACIENTE EM DIÁLISE?

Rosilene Motta Elias  
Cinthia Esbrile Moraes



### INTRODUÇÃO

A incidência de obesidade está aumentando globalmente. Estudos populacionais indicam que 2/3 dos adultos americanos têm sobrepeso e que 1/3 é obeso<sup>1,2</sup>. Achados similares são observados em outras partes do mundo, fazendo com que a obesidade seja hoje reconhecida como um problema de saúde pública de proporções epidêmicas, associada a alto custo e prognóstico desfavorável<sup>1-6</sup>. O prognóstico desfavorável está relacionado, principalmente, ao risco de doença cardiovascular<sup>4,6</sup>. A obesidade tem sido verificada também em crianças e adolescentes e começa a ser um fator preocupante já nesta faixa etária, despertando interesse científico com inúmeros trabalhos na literatura<sup>4,5,7</sup>.

A tendência mundial de aumento da incidência de obesidade também tem sido observada em pacientes com doença renal crônica em diálise<sup>8</sup>. Mais do que isso, a própria obesidade pode ser um fator de risco para a doença renal. Com base em uma meta-análise, estima-se que a presença de doença renal está relacionada com sobrepeso e obesidade<sup>9</sup>. Os efeitos hemodinâmicos do sobrepeso na função renal e albuminúria são ampliados na presença de hipertensão arterial, que por si só é uma complicação da obesidade<sup>10,11</sup>. Efeito similar também é observado em diabéticos com sobrepeso<sup>12</sup>. Atualmente, existem evidências convinentes do efeito benéfico da redução de peso, seja por cirurgia bariátrica, seja por restrição calórica na proteinúria de pacientes obesos<sup>13,14</sup>.

Inúmeras comorbidades podem estar presentes em associação com a obesidade. Algumas delas estão listadas no quadro 65.1.

O diagnóstico de obesidade é baseado no índice de massa corporal (IMC). Desta forma classifica-se o indivíduo conforme o IMC em:

- Baixo peso:  $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$
- Peso normal:  $IMC \geq 18,5$  a  $24,9 \text{ kg/m}^2$
- Sobrepeso:  $IMC \geq 25,0$  a  $29,9 \text{ kg/m}^2$
- Obesidade:  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 
  - Classe I  $30,0$  a  $34,9 \text{ kg/m}^2$
  - Classe II  $35,0$  a  $39,9 \text{ kg/m}^2$
  - Classe III  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$

É importante salientar que o IMC não define gordura visceral. Sabe-se que a gordura visceral está relacionada à mortalidade<sup>15</sup>. Porém, o dado mais importante desta diferenciação entre gordura visceral e total (aquela medida pelo IMC) se dá em pacientes em hemodiálise

Quadro 65.1 – Comorbidades associadas com obesidade.

1	Diabetes
2	Hipertensão arterial
3	Síndrome metabólica
4	Doença cardiovascular
5	Câncer
6	Osteoartrite
7	Doença hepática
8	Pancreatite
9	Apneia do sono obstrutiva
10	Depressão
11	Resistência à insulina
12	Dislipidemia
13	Hipertrofia de ventrículo esquerdo
14	Doença renal crônica

(HD), onde a gordura visceral é um marcador de risco muitas vezes mais potente do que o IMC<sup>16</sup>. Em diálise peritoneal (DP), a obesidade visceral é um marcador de aterosclerose coronariana<sup>17</sup>.

## OBESIDADE EM DIÁLISE PERITONEAL

Para a realização da DP, usa-se comumente a glicose como um potente agente osmótico. Porém, recentemente, muito se tem estudado a respeito das potenciais desvantagens das soluções de glicose, principalmente quando se usa altas concentrações naqueles pacientes com maior necessidade de remoção de fluidos. O uso de soluções alternativas à glicose tem-se tornado uma realidade em muitos países, mas ainda são poucos os trabalhos avaliando estas soluções para redução do risco cardiovascular. Entre as soluções sem glicose podemos citar a icodextrina a 7,5% e a solução de aminoácidos a 1,1%, sendo esta última usada principalmente em pacientes com desnutrição.

É esperado que o paciente que inicia DP tenha ganho de peso, possivelmente relacionado ao uso de soluções de diálise com glicose, com absorção de 100-200g por dia, dependendo das características de transporte da membrana peritoneal<sup>18</sup>. O ganho de gordura ocorre tanto na gordura subcutânea quanto na visceral, sendo menor naqueles pacientes que, de base, já apresentarem alta quantidade de gordura nestas localizações<sup>19</sup>. O problema maior, no entanto, é o risco cardiovascular associado ao uso de glicose, que pode ser devido a diferentes vias<sup>20</sup>:

1. Efeito local: por meio do aumento da inflamação e consequente perda das propriedades da membrana com consequente hipervolemia.
2. Efeito sistêmico: piora do controle glicêmico.
3. Efeito sistêmico: absorção de glicose e calorias diárias, com consequente dislipidemia e aumento de gordura visceral.

Porém, apesar de todo o risco cardiovascular associado à obesidade, estudos mostram que altos IMC estão relacionados a melhor prognóstico em pacientes em DP<sup>21,22</sup>, o que é conhecido como "epidemiologia reversa". Talvez isso seja devido ao efeito inverso observado nos pacientes com baixo peso, que têm pior prognóstico em DP, provavelmente associado à desnutrição. Um grande estudo observacional realizado com pacientes em DP na Holanda (*Netherlands Co-Operative Study on the Adequacy of Dialysis-2*)<sup>22</sup> mostrou que pacientes com menor IMC tiveram um risco de mortalidade cerca de duas vezes maior. Entretanto, estudos referentes a IMC e mortalidade em pacientes em DP são ainda conflitantes<sup>23,24</sup>.

A obesidade, medida através do IMC, tem sido associada com resultados neutros ou deletérios em pacientes em DP. O risco também é elevado naqueles pacientes com baixo IMC. Por isso, parece que o IMC "ideal" parece ser entre 20 e 25kg/m<sup>2</sup>. Como a obesidade contribui para pior prognóstico nos pacientes em DP não

está totalmente elucidado, mas parece que mecanismos como aumento da taxa de peritonites, efeitos inflamatórios e um declínio mais rápido da função renal residual são importantes. Porém, ainda não se comprovou que a perda de peso melhora o prognóstico destes pacientes<sup>25</sup>.

Os estudos conflitantes quanto à obesidade em DP podem ser, em parte, devido à presença de dislipidemia e hipertensão arterial superajuntadas. Pacientes obesos, principalmente se diabéticos, podem ter aumento do risco de mortalidade em DP se comparados à HD, embora esta conclusão possa ser prematura diante de poucos trabalhos na literatura<sup>26</sup>.

Existe um crença geral que pacientes com maior peso não vão bem em DP. De fato, uma pesquisa feita no final dos anos 1990 mostrou que nefrologistas dos Estados Unidos tendem a não recomendar DP para pacientes com mais de 90kg<sup>27</sup>.

DP é uma modalidade de diálise que oferece algumas vantagens que incluem baixo custo, melhor preservação de função renal residual e satisfação do paciente com a modalidade de diálise, pelo menos comparável à HD. Apesar destes benefícios, a prevalência de DP nos Estados Unidos permanece baixa. O índice de massa corporal pode ser um dos fatores limitantes na escolha da DP e seu impacto na mortalidade tem sido estudado. Em geral, os estudos mostram vantagens para pacientes com maior peso em DP, enquanto outros mostram sobrevida equivalente ou pior comparados à hemodiálise. Estes estudos consideram o peso estável do paciente. Quando, porém, ocorre perda de peso do paciente, o prognóstico não é bom e relaciona-se com maiores taxas de mortalidade, independente da modalidade de diálise.

Snyder *et al* publicaram em 2003 uma análise da relação entre peso corporal e prognóstico em uma grande coorte de pacientes em DP<sup>28</sup>. Tanto baixo peso quanto obesidade tiveram prognóstico desfavorável na escolha da DP como modalidade de diálise inicial. Um outro interessante achado deste mesmo estudo foi a observação de que pacientes obesos foram mais frequentemente transferidos para hemodiálise, porém tiveram melhor sobrevida que pacientes com menor índice de massa corporal nesta nova modalidade.

É possível que a divergência nos achados da literatura se devam à classificação de "obesidade". Enquanto alguns consideram > 30kg/m<sup>2</sup>, outros utilizam outros critérios de índice de massa corporal ou somente o peso como variável de definição de obesidade. Os resultados também podem variar de acordo com as características geográficas da população estudada.

Além da influência na sobrevida, o peso corporal também pode estar relacionado à falência da técnica e taxas de peritonite. Também neste ponto os estudos são controversos. Enquanto alguns apontam para maior taxa de peritonite em pacientes obesos em DP, outros demonstram taxas semelhantes. Vários fatores podem influenciar estes resultados, o que inclui diferenças em cuidados com profilaxia e tratamento de infecções, que variam de centro para centro.

Historicamente, pacientes "grandes" têm sido considerados um problema para se atingir o Kt/V recomendado, especialmente se anúricos. Como a relação D/P de pequenos solutos tende a ser similar entre indivíduos com peso corporal normal ou aumentado, este problema de se atingir o *clearance* parece estar relacionado a menor volume total drenado.

Entre os estudos publicados sobre o impacto do IMC na sobrevida de pacientes em DP, um chama à atenção, pois verificou associação com maior risco de morte em um grande número de pacientes<sup>29</sup>. Neste estudo foram avaliados 9.679 pacientes iniciando DP na Austrália e Nova Zelândia. Os pacientes foram classificados como obesos (IMC  $\geq 30\text{kg/m}^2$ ), sobrepeso (IMC entre 25 e  $29,9\text{kg/m}^2$ ), peso normal (IMC de 20 a  $24,9\text{kg/m}^2$ ) ou baixo peso (IMC  $< 20\text{kg/m}^2$ ). Em análise multivariada, a obesidade foi independentemente associada com risco de morte em DP (risco relativo 1,36) e falência de técnica (risco relativo 1,17). Uma análise suplementar mostrou que a mortalidade relacionada ao IMC funciona como uma curva em J, onde o risco de mortalidade é menor nos pacientes com IMC de  $20\text{kg/m}^2$ .

Na linha de raciocínio da curva em J, observa-se a importância da massa magra do paciente, sendo que a desnutrição é um fator de risco incontestável. Assim, no estudo CANUSA<sup>30,31</sup>, um aumento de 1% na porcentagem de massa magra foi associado com diminuição de 3% no risco relativo de morte.

Em resumo, ainda são necessários mais estudos para que possamos concluir se a obesidade é um fator de bom ou mau prognóstico para o paciente em diálise peritoneal. Enquanto isso, é razoável não negar ao paciente sobrepeso a DP como modalidade inicial de diálise, baseando-se somente no critério peso. Por outro lado, pacientes obesos em DP, dados o risco cardiovascular superajustado e os estudos que mostram associação com maior risco de mortalidade, devem ser monitorados de perto, com transferência para HD caso necessário.

## OBESIDADE EM HEMODIÁLISE

Em HD, ao contrário das controvérsias em DP, as evidências mostram que a obesidade está relacionada à maior sobrevida, novamente a chamada epidemiologia reversa<sup>32-38</sup>.

O primeiro estudo que descreveu a epidemiologia reversa da obesidade data de 1982<sup>39</sup> na França. Esse grupo foi o primeiro a mostrar que a obesidade não trazia pior prognóstico em diálise. A partir daí, vários estudos confirmaram este achado: Leavey *et al.*, em 1998, avaliando 3.607 pacientes em HD<sup>33</sup>, Fleischmann *et al.* descrevendo pela primeira vez significante melhor sobrevida para pacientes em HD com IMC 27,5 comparados com pacientes com IMC entre 20 e 27,5 e com IMC  $< 20$ <sup>34</sup>. Com resultados semelhantes, outros estudos mostraram que peso corporal e IMC foram independentes e inversamente relacionados à mortalidade, avaliando 9.165 em HD<sup>36</sup>, e que o grupo de pacientes com menor IMC teve mortalidade 42% maior do que aqueles com

maior IMC<sup>40</sup>. Mesmo o estudo DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) também encontrou uma relação inversa entre IMC e mortalidade em HD<sup>32</sup>. Assim, esta informação se confirmou subsequentemente, mesmo em estudos que controlaram para variáveis de risco e comorbidades<sup>41</sup> e que avaliaram taxa de hospitalização de pacientes com altos IMC<sup>42</sup>.

Quando se fala em obesidade, avaliada pelo IMC, os estudos são unânimes em HD em mostrar benefícios. Porém, o peso pode não ser uma variável estável e a análise de ganho ou perda de peso nem sempre é explorada nos estudos. Um estudo que conseguiu fazer esta análise de mudanças no IMC com o tempo em HD observou, mais uma vez, que a obesidade confere melhor sobrevida em HD, que a perda de peso em diálise está associada com aumento da mortalidade e que ganho de peso leva a uma vantagem adicional na sobrevida<sup>43</sup>.

Para verificar a influência da raça e sexo na relação obesidade-mortalidade, já se mostrou que homens e mulheres negras, assim como homens brancos obesos têm menor risco de mortalidade, enquanto mulheres brancas não tiveram este benefício na sobrevida<sup>44</sup>.

Um estudo que avaliou durante cinco anos 121.762 pacientes em HD convencional observou que IMC  $> 45$  e mais altas concentrações de creatinina foram associados independentemente com melhor sobrevida. Perda de peso, por outro lado (diminuição do peso seco real), foi associada com pior sobrevida. Quando ocorreu perda de peso mas com aumento da creatinina, houve maior sobrevida do que aqueles que ganharam peso mas diminuíram a creatinina. Essas associações podem refletir a diferença entre massa muscular e edema nos pacientes em HD. Ou seja, pacientes em HD com maior IMC e maior massa muscular têm melhor sobrevida<sup>45</sup>.

## ÍNDICE DE MASSA CORPORAL É UMA MEDIDA ADEQUADA NA AVALIAÇÃO DE OBESIDADE?

Como existem resultados contraditórios em relação ao IMC, fica a suspeita de que talvez este parâmetro não seja o mais fidedigno na avaliação da obesidade. Isso porque o IMC é uma medida geral que não define massa muscular e gordura visceral.

A pergunta a seguir então se faz necessária: que outro instrumento temos para a avaliação da obesidade e do risco cardiovascular que não o IMC?

A literatura propõe:

- Circunferência abdominal.
- Relação cintura-quadril.

Estas duas medidas de avaliação mostraram-se diretamente relacionadas a mortalidade, com direta associação com infarto agudo do miocárdio, também na população com doença renal crônica<sup>46</sup>. Em todas as categorias de IMC, de baixo peso à obesidade, a circunferência da cintura correlacionou-se independente e diretamente com a mortalidade geral e cardiovascular<sup>46</sup>.



Um dado interessante é observado quando se analisa a relação mortalidade-IMC em terapia intensiva. Uma coorte prospectiva que analisou 9.935 pacientes cirúrgicos em terapia intensiva verificou que a mortalidade foi de 1,8% para pacientes com IMC < 18,5kg/m<sup>2</sup>, 34% para pacientes com IMC normal (entre 18,5 e 24,9kg/m<sup>2</sup>), 41,2% para pacientes com sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9kg/m<sup>2</sup>), 20,8% para pacientes obesos (com IMC entre 30 e 39,9kg/m<sup>2</sup>), 1,8% para pacientes muito obesos (com IMC ≥ 40kg/m<sup>2</sup>)<sup>47</sup>.

### POSSÍVEIS MECANISMOS PARA EXPLICAR A EPIDEMIOLOGIA REVERSA EM PACIENTES OBESOS EM DIÁLISE

Alguns fatores têm sido propostos para tentar explicar o fato de a obesidade ser um fator protetor em vez de um fator de piora em pacientes em diálise<sup>48</sup>. Estes estão resumizados no quadro 65.2.

Quadro 65.2 – Fatores associados à epidemiologia reversa da obesidade em diálise.

1	Desnutrição e inflamação (caquexia em diálise)
2	Maior estabilidade hemodinâmica de pacientes obesos
3	Receptor fator de necrose tumoral (TNF) na obesidade
4	Alterações neuro-hormonais na obesidade
5	Hipótese endotoxina-lipoproteína
6	Mudança dos fatores de risco convencionais na uremia

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Falência de técnica de DP em pacientes obesos: ocorre devido ao maior número de peritonites. Porém, com a melhora das conexões e da taxa de infecção observada a partir dos anos 1990, talvez esta não seja uma realidade.
- Obesidade e sobrepeso estão associados com bom prognóstico em HD.
- Obesidade não está claramente associada a pior evolução em diálise peritoneal, ainda são necessários mais estudos nesta área.
- Controle clínico ainda é o melhor parâmetro para determinar a evolução de um paciente em tratamento dialítico.
- Novos estudos utilizando circunferência abdominal e relação cintura-quadril são necessários para avaliar o prognóstico de pacientes em diálise.
- Lembrar que pior que obesidade é a real perda de massa muscular.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kopelman P. Health risks associated with overweight and obesity. *Obes Rev* 2007; 8 (Suppl 1): 13-17.
2. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity prevalence in the United States—up, down, or sideways? *N Engl J Med* 2011; 364: 987-989.
3. Eknoyan G. A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 421-427.

4. Feinstein M, Liu K, Ning H *et al*. Incident obesity and cardiovascular risk factors between young adulthood and middle age by religious involvement: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Prev Med* 2011.
5. Krzyzaniak A, Kaczmarek M, Stawinska-Witoszynska B *et al*. Prevalence of selected risk factors for cardiovascular diseases in adolescents with overweight and obesity. *Med Wieku Rozwoj* 2011; 15: 282-287.
6. Schafer K, Konstantinides SV. Update on the cardiovascular risk in obesity: endocrine and paracrine role of the adipose tissue. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52: 327-336.
7. Juonala M, Juhola J, Magnussen CG *et al*. Childhood environmental and genetic predictors of adulthood obesity: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1542-1549.
8. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A *et al*. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1453-1459.
9. 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.
10. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A *et al*. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F817-F822.
11. Valensi P, Assayag M, Busby M *et al*. Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 574-579.
12. Kohler KA, McClellan WM, Ziemer DC *et al*. Risk factors for microalbuminuria in black americans with newly diagnosed type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 903-913.
13. Praga M, Morales E. Obesity-related renal damage: changing diet to avoid progression. *Kidney Int* 2010; 78: 633-635.
14. Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S *et al*. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1173-1183.
15. McNeely MJ, Shofer JB, Leonetti DL *et al*. Associations Among Visceral Fat, All-Cause Mortality, and Obesity-Related Mortality in Japanese Americans. *Diabetes Care* 2011.
16. Yurugi T, Morimoto S, Okamoto T *et al*. Accumulation of visceral fat in maintenance hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2011.
17. Lee MJ, Shin DH, Kim SJ *et al*. Visceral Fat Thickness Is Associated With Carotid Atherosclerosis in Peritoneal Dialysis Patients. *Obesity (Silver Spring)* 2011.
18. Holmes CJ. Glucotoxicity in peritoneal dialysis—solutions for the solution! *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14: 269-278.
19. Choi SJ, Kim NR, Hong SA *et al*. Changes in body fat mass in patients after starting peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2011; 31: 67-73.
20. Holmes CJ. Reducing cardiometabolic risk in peritoneal dialysis patients: role of the dialysis solution. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 1472-1480.
21. Pellicano R, Strauss BJ, Polkinghorne KR *et al*. Longitudinal body composition changes due to dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1668-1675.
22. de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW *et al*. Is obesity associated with a survival advantage in patients starting peritoneal dialysis? *Contrib Nephrol* 2009; 163: 124-131.
23. Aslam N, Bernardini J, Fried L *et al*. Large body mass index does not predict short-term survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2002; 22: 191-196.
24. Johnson DW, Herzig KA, Purdie DM *et al*. Is obesity a favorable prognostic factor in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 2000; 20: 715-721.
25. Johnson DW. What is the optimal fat mass in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 2007; 27 (Suppl 2): S250-S254.
26. Abbott KC, Oliver DK, Hurst FP *et al*. Body mass index and peritoneal dialysis: “exceptions to the exception” in reverse epidemiology? *Semin Dial* 2007; 20: 561-565.

27. Thamer M, Hwang W, Fink NE *et al.* US nephrologists' recommendation of dialysis modality: results of a national survey. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1155-1165.
28. Snyder JJ, Foley RN, Gilbertson DT *et al.* Body size and outcomes on peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int* 2003; 64: 1838-1844.
29. McDonald SP, Collins JF, Johnson DW. Obesity is associated with worse peritoneal dialysis outcomes in the Australia and New Zealand patient populations. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2894-2901.
30. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 198-207.
31. Hakim RM, Lowrie E. Obesity and mortality in ESRD: is it good to be fat? *Kidney Int* 1999; 55: 1580-1581.
32. Leavey SF, McCullough K, Hecking E *et al.* Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2386-2394.
33. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA *et al.* Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 997-1006.
34. Fleischmann E, Teal N, Dudley J *et al.* Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 1560-1567.
35. Kopple JD, Zhu X, Lew NL *et al.* Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56: 1136-1148.
36. Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT *et al.* Body size, dose of hemodialysis, and mortality. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 80-88.
37. Kaizu Y, Tsunega Y, Yoneyama T *et al.* Overweight as another nutritional risk factor for the long-term survival of non-diabetic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1998; 50: 44-50.
38. Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N *et al.* Body size, dialysis dose and death risk relationships among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1891-1897.
39. Degoulet P, Legrain M, Reach I *et al.* Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 1982; 31: 103-110.
40. Port FK, Ashby VB, Dhingra RK *et al.* Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1061-1066.
41. Glanton CW, Hypolite IO, Hsieh PB *et al.* Factors associated with improved short term survival in obese end stage renal disease patients. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 136-143.
42. Johansen KL, Young B, Kaysen GA *et al.* Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 324-332.
43. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T *et al.* Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1439-1444.
44. Kutner NG, Zhang R. Body mass index as a predictor of continued survival in older chronic dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2001; 32: 441-448.
45. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Kovesdy CP *et al.* The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 991-1001.
46. Postorino M, Marino C, Tripepi G *et al.* Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1265-1272.
47. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM *et al.* Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-1105.
48. Pliakogiannis T, Trpeski L, Taskapan H *et al.* Reverse epidemiology in peritoneal dialysis patients: the Canadian experience and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 281-288.

## EXPERIÊNCIA MUNDIAL COM A HEMODIÁLISE LONGA NOTURNA

Rosilene Motta Elias  
Gisele Queiroz de Oliveira



Doença renal crônica (DRC) é uma condição médica complexa cuja prevalência é crescente, atualmente considerada um problema de saúde pública. O número de pacientes com DRC que requerem terapia renal substitutiva vem aumentando rapidamente, como resultado do envelhecimento da população mundial, aumento da expectativa de vida e crescente prevalência de doenças crônicas como *diabetes mellitus* e hipertensão arterial sistêmica. Em 2010 a população em terapia dialítica em todo o mundo passou de 2 milhões, com um custo para 10 anos de tratamento estimado, em 1,1 trilhão de dólares<sup>1</sup>. No Brasil, estima-se que 77.589 pacientes estejam recebendo hemodiálise, segundo censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2009<sup>2</sup>. Estimativas de custos são menos precisas no País, mas dados colhidos no *site* do Ministério da Saúde informam que o gasto anual brasileiro com pacientes renais crônicos ultrapassa 2,1 bilhões de reais, entre a disponibilização de serviços de terapia dialítica e transplante renal<sup>3</sup>.

Apesar de inúmeros avanços na tecnologia de diálise, a sobrevida e a qualidade de vida desta população são ainda precárias<sup>4-6</sup>. A sobrevida média de um paciente de 55 anos em terapia renal substitutiva é de 5 a 6 anos, enquanto um indivíduo normal com a mesma idade tem a expectativa de vida de 25 anos<sup>7</sup>. Além disso, a qualidade de vida destes pacientes está entre as piores relatadas de todas as doenças crônicas atualmente.

### DESENVOLVIMENTO DE NOVAS TERAPIAS

A forma de hemodiálise mais comumente realizada mundialmente ainda é a modalidade convencional, três vezes por semana, com duração de 3 a 4 horas. Este tipo

de terapia dialítica pode ser feita em clínica satélites ou em hospital. Todas as recomendações legais que regulamentam a prática de hemodiálise referem-se a esta modalidade convencional. Na prática, esta se encontra longe de oferecer resultados que possam ser considerados satisfatórios para os pacientes, e ao longo dos anos os esforços vêm sendo ininterruptos na busca por terapias mais eficientes e que possibilitem melhores desfechos ao paciente renal crônico.

Nesse contexto, novas alternativas terapêuticas vêm sendo utilizadas mundialmente para a melhora de sobrevida e aumento de qualidade de vida. O que se propõe com tais modalidades é o incremento em variáveis que alteram a eficiência da terapia, como aumento no tempo da sessão e/ou na sua frequência. Com isso, tem-se descrito experiência com diálise curta diária 5-6 vezes por semana<sup>8</sup>, bem como longa, três vezes por semana (8-10 horas)<sup>9</sup>. Progressivamente foram sendo propostas variadas combinações destas, culminando com a hemodiálise longa noturna (HLN), realizada diariamente durante cerca de 8 horas, e que pode ser realizada à noite em centros de diálise ou em domicílio<sup>10</sup>.

Muitas variações destes regimes de diálise têm sido propostas e atualmente estes podem ser realizados em casa, em grandes e pequenos centros e não mais exclusivamente em países desenvolvidos<sup>11</sup>.

As novas modalidades surgem em um momento que, como mencionado, o número de pacientes com doença renal crônica vem aumentando, com progressiva saturação das vagas para terapia dialítica convencional em centros especializados. Assim, as modalidades realizadas em domicílio aparecem como alternativa viável para o aumento do número de vagas disponíveis para este grupo de pacientes.



## HEMODIÁLISE LONGA NOTURNA (HLN)

Atualmente, a HLN vem sendo largamente difundida em várias partes do mundo, notadamente em países desenvolvidos, com destaque para Canadá, Austrália e Nova Zelândia, onde é responsável por 10 a 30% de todos os casos<sup>12,13</sup>. Nos últimos anos, o interesse por esta terapia dialítica é crescente, com o surgimento de experiências em outras partes do mundo e países em desenvolvimento. Trata-se de uma alternativa atrativa, que melhora dramaticamente a qualidade de vida dos pacientes<sup>14</sup> e, por ser uma modalidade de diálise realizada em casa, promove maior independência do paciente e sua ativa participação em seus cuidados de saúde, além de melhorar uma série de indicadores relacionados à maior sobrevida<sup>14,15</sup>. Esta forma de terapia renal substitutiva possibilita expandir a viabilidade da diálise sem grandes investimentos na infraestrutura.

Em uma análise superficial pode-se supor que a implementação da HLN implica aumento de custos, devido à sua maior frequência e consequentemente maior gasto com insumos. No entanto, o que se observa é exatamente o oposto. Vários estudos têm demonstrado resultados favoráveis em termos de análise de custos, e atualmente existe um consenso crescente de que esta terapia é mais econômica do que manter os pacientes em centros especializados. Durante a implantação de um programa de hemodiálise noturna na Austrália, Agar *et al* compararam os custos mensais entre pacientes em centros de diálise (*in-center patients*) e pacientes em domicílio, e o resultado mostrou diferença significativa entre eles (\$AU 527,99 *versus* 363,00 em dólares australianos)<sup>16</sup>. Da mesma forma, um estudo em Alberta, no Canadá – atualmente o maior programa de HDN do mundo – alcançou os mesmos resultados e demonstrou que a economia é alcançada com redução nos gastos com infraestrutura e recursos humanos<sup>17</sup>. Outros estudos confirmam esses achados<sup>18</sup>. A conclusão que se faz é que a redução de custos com a manutenção de um centro especializado acaba por contrabalancear o aumento dos gastos com insumos devido à diálise mais frequente e com a instalação inicial do paciente no domicílio<sup>16</sup>. Sendo assim, as evidências parecem deixar claro que a promoção desta modalidade permite que diálises mais intensivas possam ser oferecidas de uma forma custo-efetiva<sup>19</sup>.

### BENEFÍCIOS DA HLN

Sabe-se que vários indicadores de sobrevida são favoravelmente modificados com as terapias dialíticas mais frequentes, e o mesmo se observa com a HDN. Até o momento, os achados referem-se principalmente aos efeitos cardiovasculares, efeitos no metabolismo do cálcio e fósforo e qualidade de vida.

### EFEITOS CARDIOVASCULARES

A principal causa de morbimortalidade entre os pacientes com DRC é a cardiovascular, responsável por 30-40% de todas as mortes nestes casos. Animadoramente, os

estudos com HLN mostram que o principal benefício desta modalidade é a melhora destes parâmetros. Tem sido demonstrado que o controle da pressão arterial (PA) do paciente em HLN ocorre com menor número de medicações anti-hipertensivas, e a PA média destes no início da sessão é significativamente menor do que de pacientes na modalidade convencional<sup>20</sup>. Da mesma forma, as evidências apontam para uma significativa melhora da hipertrofia ventricular esquerda, com redução do índice de massa ventricular quando comparado aos demais pacientes<sup>13</sup>. Estes achados foram confirmados em estudos randomizados<sup>21</sup>.

A princípio pensava-se que os ganhos cardiovasculares poderiam ser atribuídos à melhora do controle volêmico, porém estudos com bioimpedância não encontraram diferença estatisticamente significativa no volume extracelular destes indivíduos<sup>22</sup>. Entretanto, foi encontrada redução tanto da resistência vascular periférica quanto dos níveis de norepinefrina circulantes, além de melhora na vasodilatação endotélio-mediada<sup>23</sup>.

### EFEITOS NO BALANÇO DE CÁLCIO E FÓSFORO

A DRC está associada a grandes alterações no metabolismo de cálcio e fósforo, resultando em calcificação vascular e aumento do risco cardiovascular. Os pacientes em terapia renal substitutiva convivem diariamente com restrições alimentares importantes devido à necessidade de limitar a ingestão de fósforo, e o uso de quelantes são usados em quantidades elevadas.

O controle da fosfatemia é consideravelmente mais fácil em pacientes submetidos à HLN, com consequências em todo o metabolismo mineral. A maioria dos pacientes obtém controle adequado sem o uso de quelantes de fósforo. Com frequência, na realidade, é necessária a suplementação de fósforo<sup>24</sup>. Em 2007, um estudo randomizado comprovou a redução significativa dos níveis de fósforo destes pacientes comparados ao grupo em terapia convencional ( $p < 0,002$ )<sup>25</sup>. Atribui-se isso ao fato de que a HLN promove uma terapia mais lenta e mais prolongada, o que facilita a remoção de substâncias que possuem um volume de distribuição muito aumentado, permitindo um equilíbrio mais eficiente entre os compartimentos intracelular e extracelular.

### EFEITOS NA QUALIDADE DE VIDA

A qualidade de vida do paciente em terapia dialítica crônica é considerada uma das piores entre todas as condições médicas crônicas atuais. Vários estudos pequenos não randomizados demonstraram melhora nos escores utilizados para avaliar a qualidade de vida dos pacientes em HDN, ainda que alguns resultados na literatura sejam divergentes<sup>20</sup>. Esta percepção de melhora ocorre, provavelmente, devido à maior independência oferecida ao paciente nesta modalidade, ao bem-estar decorrente do autocuidado, à redução das restrições alimentares e à queda na quantidade de medicações que o paciente precisa tomar diariamente (decorrente da redução de anti-hipertensivos e quelantes).

## OUTROS EFEITOS

Há evidências de que o *clearance* de moléculas médias melhora dramaticamente<sup>26</sup>, bem como uma redução dos níveis de interleucina-6 (IL-6) sugerindo diminuição do estado inflamatório. Observa-se nestes pacientes provável melhora na anemia, com necessidades menores de uso de eritropoietina e aumento nos níveis de hemoglobina sérica. Demonstrou-se que ocorre um *up-regulation* nos genes responsáveis pela mobilização das células progenitoras hematopoiéticas, apoiando a hipótese de que a diálise mais intensiva melhora o "estado urêmico", aproximando-se dessa maneira, mais de uma eritropoiese normal<sup>20</sup>.

Relativamente recente, houve a descoberta de que pacientes submetido à HLN experimentam melhora considerável na ocorrência de apneia do sono, que, como se sabe, tem sua incidência aumentada na população de doentes renais crônicos terminais. Baseados nesta observação, Beecroft *et al* descreveram um aumento no tamanho da área seccional da faringe em pacientes que mudaram da terapia convencional para HDN<sup>27</sup>. A causa definitiva para este achado ainda está para ser elucidada. Há também diminuição considerável da prevalência da "síndrome das pernas inquietas".

## EFEITOS NA MORTALIDADE

A HLN proporciona evidente aumento do Kt/v oferecido ao paciente, devido ao maior tempo e à maior frequência das sessões. Somando-se a isso as evidências de melhora de tantos indicadores ligados à sobrevida, é de esperar que a HLN também apresente resultados consistentes quanto à redução de mortalidade. Entretanto, até o momento a literatura tem oferecido resultados contraditórios.

Em um estudo de coorte envolvendo pacientes em HLN e indivíduos transplantados, 177 pacientes em HLN foram comparados a 1.062 transplantados com doador falecido e doador vivo, acompanhados por 12 anos. Os resultados apontaram que a sobrevida da HLN e transplante doador falecido foram comparáveis<sup>28</sup>. Como se sabe, o melhor tratamento possível para o doente renal crônico é o transplante, com sobrevida em média três vezes superior ao paciente em hemodiálise<sup>7</sup>. Este estudo demonstra, pela primeira vez, que terapia dialítica pode oferecer uma expectativa de vida similar àquela de pacientes transplantados, o que se torna de importância vital na realidade brasileira atual, com longas filas de espera para doadores falecidos.

Mais recentemente, o maior *trial* já conduzido sobre este assunto falhou em demonstrar redução da mortalidade associada à HLN. O *FHN trial (Frequent Hemodialysis Network)* não obteve resultados satisfatórios quanto à mortalidade<sup>29</sup>. Uma série de explicações a este fato se seguiu: este foi inicialmente desenhado para arrolar 250 pacientes e, apesar de consideráveis esforços para atingir esta meta, só foram estudados 87 pacientes; além disso, o tempo de seguimento, de 12 meses, é provavelmente pouco para desfechos de sobrevida. Mesmo assim, existe a crença generalizada de que é uma questão de tempo para que resultados favoráveis apareçam em estudos maiores e mais bem desenhados.

## CONCLUSÃO

As terapias dialíticas mais frequentes vêm demonstrando sua força progressivamente, à medida que mais evidências demonstram sua superioridade em relação à terapia convencional. No Brasil, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFM-USP) já possui um programa de hemodiálise curta diária há cerca de 10 anos, que demonstra consistentemente a melhora de indicadores de mortalidade<sup>8</sup>, como redução de massa ventricular, normalização da pressão sanguínea e muito provavelmente melhora da anemia e do balanço de fósforo, semelhante a achados internacionais<sup>30-32</sup>.

Um projeto conduzido também pelo HCFM-USP encontra-se em vias de ser implantado pela primeira vez em território brasileiro, para iniciar um programa piloto de hemodiálise domiciliar noturna na cidade de São Paulo. Da mesma forma que já vem acontecendo com a hemodiálise curta diária, espera-se que os resultados positivos comecem a aparecer em pouco tempo, oferecendo melhores e diferentes possibilidades terapêuticas no Brasil.

## DESCRIÇÃO DA TÉCNICA DE HEMODIÁLISE LONGA NOTURNA DOMICILIAR

- Tratamento realizado em casa, 5-7 noites, 8 horas por sessão.
- Não requer aumento de recurso humano para expansão do número de pacientes.

## TREINAMENTO DOS PACIENTES

O treinamento dos pacientes é realizado no hospital, da mesma maneira que conhecemos no que se refere aos pacientes em diálise peritoneal. Ele consiste em 2-3 meses de treinamento intensivo do paciente, sendo opcional o treinamento de um familiar. Este treinamento consiste de três estágios, assim descritos:

1. O componente inicial consiste na introdução e orientação ao paciente, abordando independência e responsabilidade com o tratamento, além de cuidados com o acesso e da importância de seguir estritamente a rotina de segurança em casa.
2. As técnicas de ensino utilizadas durante o treinamento incluem exemplos práticos, demonstrados repetidamente. Este processo é usado durante todo o período de treinamento, enquanto o paciente desenvolve confiança para utilizar a máquina de diálise, solucionar alarmes e montar e desmontar o material necessário para a diálise, aprende a autopunção do acesso ou acesso ao cateter venoso com segurança, aprende a descontinuar o tratamento, usar a tecnologia de desinfecção da máquina e tratamento da água. O treinamento inclui como resolver os problemas que possam ocorrer à noite, protocolos de emergência, incluindo chamado de emergência para 190. Durante o período de treinamento, são aplicados três testes escritos, para assegurar que o paciente está apto a fazer o procedimento com segurança.

3. Após o período de treinamento, o paciente que consegue realizar na prática todos os procedimentos é então liberado para iniciar o tratamento em casa, tanto pela enfermeira quanto pelo técnico. Aquele paciente que, por algum motivo, não tiver segurança no procedimento, seja do ponto de vista da enfermeira, seja do médico ou dele próprio, deverá ser readaptado em outra modalidade de diálise mais apropriada para cada caso.

A figura 66.1 exemplifica o processo inicial de treinamento do paciente, aprendendo a preparar a máquina.

Na figura 66.2 temos um exemplo do paciente em treinamento da autopunção da fístula arteriovenosa.

A figura 66.3 mostra um paciente realizando hemodiálise em domicílio, através de um cateter venoso.

#### SUPORTE DO HOSPITAL

1. Não é necessário monitoramento à distância (telemonitoramento).
2. Os pacientes têm acesso ao telefone da enfermeira e do técnico para consultas durante o dia e suporte pelo técnico à noite quando necessário.
3. Visitas regulares à casa do paciente são programadas a cada quatro meses ou antes se necessário. Anualmente: mínimo de três visitas da enfermeira e seis visitas do técnico.
4. Consultas ambulatoriais serão programadas mensalmente nos primeiros três meses e, a partir daí, a cada três meses. Nestas visitas, o paciente terá acesso ao serviço social, nutrição e farmácia.
5. A qualquer momento o paciente poderá retornar para retreinamento se necessário.
6. Consultas para dúvidas por telefone podem ser feitas diretamente com a enfermeira ou o médico.
7. Manuais para treinamento com todas as informações necessárias para o paciente e a enfermeira são disponibilizados individualmente.

O programa do Toronto General Hospital conta atualmente com quatro enfermeiras, que são responsáveis por um total de 100 pacientes. Neste serviço, existe uma sala de diálise com seis máquinas, amplo espaço entre elas, cortinas entre os pacientes, que aumentam a privacidade. Há uma sala acoplada a esta maior, separada por um vidro, onde as enfermeiras ficam. Há também uma antessala com secretária do setor.

Todo o monitoramento à distância é feito basicamente por meio eletrônico e telefone. A enfermeira do paciente verifica os exames mensais, discute com o médico e toma condutas junto ao paciente. Caso qualquer necessidade apareça antes da consulta ambulatorial, o paciente é chamado a vir à clínica antecipadamente. Todos os problemas técnicos ocorridos durante a noite são comunicados pelo paciente inicialmente ao técnico, mas posteriormente à enfermeira, principalmente naquelas situações em que a máquina de diálise não será consertada a tempo para a nova sessão. Neste último caso, o paciente é trazido à sala de diálise onde recebeu o treinamento e utiliza a máquina para diálise enquanto a dele é consertada.



Figura 66.1 – Processo inicial de treinamento para o uso da máquina de hemodiálise.



Figura 66.2 – Paciente em treinamento da autopunção.



Figura 66.3 – Hemodiálise realizada em domicílio.



## IMPACTO DA HEMODIÁLISE LONGA NOTURNA PARA O PACIENTE

A taxa de mortalidade em hemodiálise convencional ainda é elevada. A diálise noturna comprovou ser superior às demais modalidades em termos de mortalidade cardiovascular.

## IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

A diálise noturna promove melhor qualidade de vida e ainda é capaz de manter o paciente hábil para a vida produtiva.

## MATERIAL DE CONSUMO

Para a realização da hemodiálise longa noturna domiciliar, são necessários os seguintes materiais:

### 1. Materiais de consumo

Dialisato, bicarbonato, dialisador, linhas.  
Tratamento de água: placa bacteriana.  
Heparina, soro fisiológico.  
Seringas, agulhas, gazes, curativos, luvas e outros.

### 2. Custo da instalação

Encanamento, instalação elétrica.  
Tratamento de água portátil.  
Análise química, filtro de carbono, filtro (decantador).  
Carrinho para os componentes do tratamento de água.  
Transporte de equipamentos.

### 3. Custo da manutenção

Custo dos materiais de consumo, custo da análise de água.  
Suporte por telefone e clínico.  
Transporte da máquina.  
Exames laboratoriais e de imagem.  
Custo com o prontuário.

### 4. Custo dos recursos humanos

Enfermagem, médicos e técnicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Li PK, Cheung WL, Lui SL *et al.* Increasing home-based dialysis therapies to tackle dialysis burden around the world: a position statement on dialysis economics from the 2<sup>nd</sup> Congress of the International Society for Hemodialysis. *Hemodial Int* 2011.
- www.sbn.org.br:
- www.portalsaude.saude.gov.br.
- Collins AJ, Foley RN, Herzog C *et al.* United States Renal Data System 2008 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: S1-374.
- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK *et al.* Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-2019.
- Unruh M, Benz R, Greene T *et al.* Effects of hemodialysis dose and membrane flux on health-related quality of life in the HEMO Study. *Kidney Int* 2004; 66: 355-366.
- Stokes JB. Nocturnal hemodialysis: analysis following the frequent hemodialysis network trial. *Semin Dial* 2011; 24: 614-620.
- Martins Castro MC, Luders C, Elias RM *et al.* High-efficiency short daily haemodialysis—morbidity and mortality rate in a long-term study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2232-2238.
- Charra B, Calzavara E, Ruffet M *et al.* Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1286-1291.
- Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R *et al.* Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 859-868.
- MacGregor MS, Agar JW, Blagg CR. Home haemodialysis—international trends and variation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1934-1945.
- Agar JW, Hawley CM, Kerr PG. Home Hemodialysis in Australia and New Zealand: How and Why it has been Successful. *Semin Dial* 2011; 24: 658-663.
- Zacharias J, Komenda P, Olson J *et al.* Home Hemodialysis in the Remote Canadian North: Treatment in Manitoba Fly-in Communities. *Semin Dial* 2011; 24: 653-657.
- Lockridge RS, Jr., Spencer M, Craft V *et al.* Nightly home hemodialysis: five and one-half years of experience in Lynchburg, Virginia. *Hemodial Int* 2004; 8: 61-69.
- Chan CT, Floras JS, Miller JA *et al.* Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 61: 2235-2239.
- Agar JW, Knight RJ, Simmonds RE *et al.* Nocturnal haemodialysis: an Australian cost comparison with conventional satellite haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 557-570.
- McFarlane PA, Pierratos A, Redelmeier DA. Cost savings of home nocturnal versus conventional in-center hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 62: 2216-2222.
- Kroeker A, Clark WF, Heidenheim AP *et al.* An operating cost comparison between conventional and home quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 49-55.
- McFarlane P, Komenda P. Economic considerations in frequent home hemodialysis. *Semin Dial* 2011; 24: 678-683.
- Bayliss G, Danziger J. Nocturnal versus conventional haemodialysis: some current issues. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3612-3617.
- Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW *et al.* Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1291-1299.
- Nesrallah G, Suri R, Moist L *et al.* Volume control and blood pressure management in patients undergoing quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 13-17.
- Chan CT, Harvey PJ, Picton P *et al.* Short-term blood pressure, noradrenergic, and vascular effects of nocturnal home hemodialysis. *Hypertension* 2003; 42: 925-931.
- Mucsi I, Hercz G, Uldall R *et al.* Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 1998; 53: 1399-1404.
- Nessim SJ, Jassal SV, Fung SV *et al.* Conversion from conventional to nocturnal hemodialysis improves vitamin D levels. *Kidney Int* 2007; 71: 1172-1176.
- Raj DS, Ouwendyk M, Francoeur R *et al.* beta(2)-microglobulin kinetics in nocturnal haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 58-64.
- Beecroft JM, Hoffstein V, Pierratos A *et al.* Nocturnal haemodialysis increases pharyngeal size in patients with sleep apnoea and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 673-679.
- Pauly RP, Gill JS, Rose CL *et al.* Survival among nocturnal home haemodialysis patients compared to kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2915-2919.
- Rocco MV, Lockridge RS, Jr., Beck GJ *et al.* The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. *Kidney Int* 2011; 80: 1080-1091.
- Fagugli RM, Reboldi 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.
- Williams AW, Chebrolo SB, Ing TS *et al.* Early clinical, quality-of-life, and biochemical changes of “daily hemodialysis” (6 dialyses per week). *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 90-102.
- Ayus JC, Mizani MR, Achinger SG *et al.* Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2778-2788.

## APNEIA DO SONO EM PACIENTES EM DIÁLISE: RELAÇÃO COM SOBRECARGA DE VOLUME

Rosilene Motta Elias  
Roberto Savio Silva



### DEFINIÇÃO

Apneia do sono é uma das mais bem estudadas doenças do sono. Ela pode ser do tipo central ou obstrutivo. Apneia central ocorre quando há falha no comando ventilatório cerebral. No exame de sono, neste caso, não se observa esforço respiratório. Por outro lado, apneia obstrutiva do sono (AOS) ocorre devido à obstrução à passagem do fluxo aéreo e, neste caso, no exame do sono, observa-se esforço respiratório. Ambos os tipos de apneia são frequentes em pacientes com insuficiência renal, porém o tipo obstrutivo é ainda mais prevalente nestes pacientes<sup>1</sup>. No decorrer deste capítulo, vamos nos referir sempre à AOS.

A polissonografia é o exame considerado *gold-standard* para o diagnóstico das alterações do sono. Com este exame, o paciente é monitorizado durante toda a noite e os dados obtidos são armazenados em um computador para análise posterior. Fazem parte deste exame eletrocardiograma, eletro-oculograma, eletromiograma, cintas em tórax e abdome, oximetria de pulso, vídeo, cânula ou termistor para análise de fluxo de ar. Uma polissonografia completa de noite inteira compreende todas estas monitorizações (Fig. 67.1). Existem, porém, polissonografias menos completas com somente alguns dos itens descritos.

Para o diagnóstico da AOS, utiliza-se o índice de apneia e hipopneia por hora de sono (IAH). Este índice compreende a soma dos eventos respiratórios ocorridos durante a noite, levando-se em conta as apneias (ausência de fluxo de ar) e as hipopneias (redução de pelo menos 50% do fluxo de ar). As pausas respiratórias devem ser maiores que 10 segundos, com intervalos de 10 se-

gundos entre elas, associadas com microdespertares, que podem ser observados ao eletroencefalograma. Dessa forma, podemos classificar a AOS, de acordo com o IAH:

- IAH entre 5 e 15 = AOS leve.
- IAH entre 15 e 30 = AOS moderada.
- IAH > 30 = AOS grave.

Clinicamente, o paciente com AOS apresenta roncos, episódios de pausas respiratórias e sufocação descritos, em geral, pelo parceiro ou parceira e sonolência. É importante salientar que os pacientes normalmente não se lembram dos episódios, embora superficializem o sono, com fragmentação, diminuição das fases mais profundas do sono e conseqüente hipersonolência diurna. Alterações cognitivas podem estar presentes por diminuição do sono REM (*rapid eyes movements*). Outros sintomas podem estar associados como a cefaleia matinal, provavelmente devido à hipoxemia grave. Diminuição de libido, impotência sexual e refluxo gastroesofágico são outros sintomas menos comuns, mas que podem estar presentes.

Na população geral, a apresentação clínica é variável de paciente para paciente. Enquanto alguns são sintomáticos, com baixos índices de apneia à polissonografia, outros não apresentam sintomas, mesmo com altos índices de apneia. A sonolência diurna é frequentemente insidiosa, podendo ser subestimada pelo paciente.

Em relação ao exame físico, devemos atentar para o aumento da circunferência do pescoço, presença de hipertensão arterial, aumento do índice de massa corporal (IMC) e alterações craniofaciais (micrognatia e macroglossia).

Na população geral, Young *et al* demonstraram esta síndrome em população saudável, com idade entre 30 e

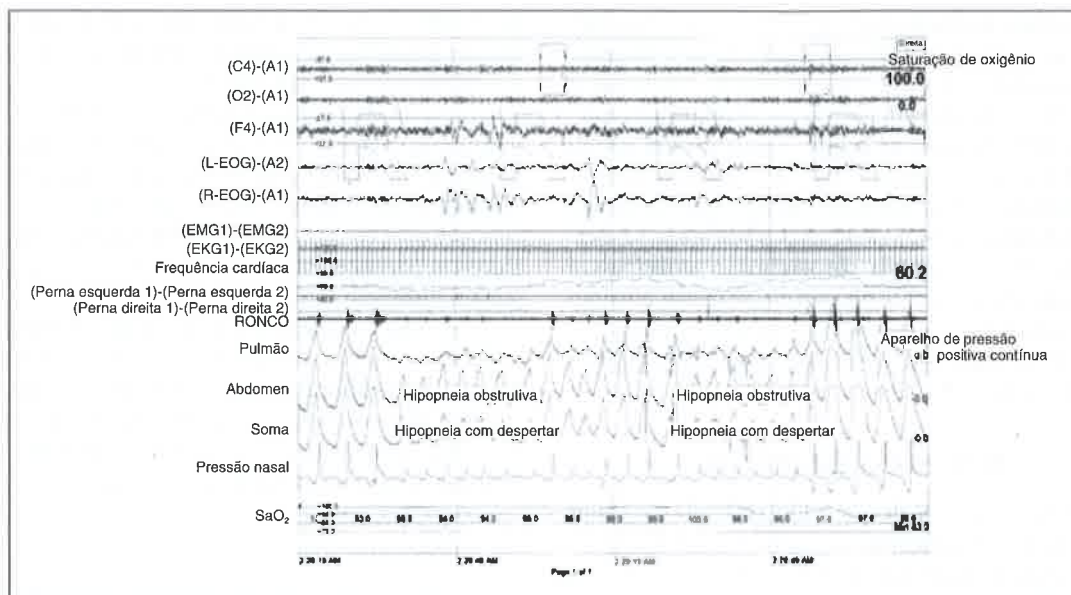


Figura 67.1 – Exemplo de polissonografia completa mostrando um evento respiratório obstrutivo.

60 anos, em 4% dos homens e 2% das mulheres<sup>2</sup>. Ainda na população geral, a AOS é mais frequente entre os homens, idosos e obesos<sup>1,3-5</sup>. Também está descrita sua provável associação com hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>6-8</sup>. Cerca de um terço de todos os hipertensos tem AOS. Por outro lado, distúrbios relacionados ao sono são frequentes em pacientes hipertensos.

Indivíduos com AOS apresentam risco aumentado de acidentes de trânsito<sup>9,10</sup>, redução da qualidade de vida<sup>11</sup> e aumento da mortalidade<sup>12-14</sup>. A maior importância de seu reconhecimento, no entanto, é devido à sua relação com doenças cardiovasculares. Existe forte associação entre AOS e diversas alterações cardiovasculares, incluindo acidente vascular cerebral<sup>15</sup>, infarto agudo do miocárdio<sup>16</sup>, insuficiência cardíaca congestiva<sup>17</sup>, arritmias cardíacas<sup>18</sup> e morte súbita<sup>19</sup>. Também foram demonstradas evidências correlacionando a AOS com o desenvolvimento e progressão da hipertrofia e disfunção ventricular esquerda<sup>20,21</sup>.

### APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO EM INSUFICIÊNCIA RENAL: RELAÇÃO COM HIPERVOLEMIA

A prevalência de AOS entre pacientes com doença renal crônica (DRC) é muito maior que na população geral<sup>22,23</sup>. O exame físico nem sempre é típico como na população geral, pois observa-se AOS mesmo com IMC normal. A clara associação da AOS em homens e obesos não é unânime no caso de DRC. Mesmo a sonolência excessiva diurna, condição presente na população geral, não é uma queixa frequente entre os pacientes com DRC. A sonolência excessiva diurna em geral, é avaliada por meio da escala de Epworth<sup>24</sup> e não se mostrou um bom ins-

trumento diagnóstico neste grupo de pacientes<sup>25-27</sup>, uma vez que é queixa quase comum nos pacientes com DRC, tendo ou não AOS. Portanto, o diagnóstico de AOS baseado em suspeita clínica nem sempre é fácil entre pacientes com DRC. Aliado a este fato, como estamos acostumados a ver nossos pacientes em diálise sempre dormindo durante as sessões, as queixas podem passar despercebidas. O fato de os pacientes com DRC terem alta prevalência de AOS, apesar de pouca sintomatologia e de IMC muitas vezes normal, traz a possibilidade de que o excesso de volume ou, pelo menos, a má distribuição de volume nestes pacientes favoreça o aparecimento da AOS. Essa hipótese é possível, uma vez que a AOS está presente em outros estados edematosos, como na insuficiência cardíaca congestiva. Este fato traz a possibilidade de a hipervolemia estar implicada na gênese da AOS nestas populações.

Sabemos que sobrecarga de volume está relacionada a fatores comumente presentes nos pacientes em diálise:

- Hipertensão.
- Hipertrofia de ventrículo esquerdo.
- Edema.
- Congestão pulmonar.

A retenção de fluidos está associada com mortalidade cardiovascular em pacientes em hemodiálise<sup>28</sup>. A DRC comporta-se de forma semelhante à insuficiência cardíaca, pois em ambas situações temos:

- Retenção de volume.
- Alta mortalidade.
- Paradoxos como obesidade e colesterol.

Jovens, homens, diabéticos, maior IMC, maior ingestão proteica, maior albumina, creatinina e fósforo são



fatores relacionados ao maior ganho de peso interdialítico. Um estudo que analisou o ganho de peso interdialítico, tomando 1,5 a 2kg como referência, concluiu que um ganho > 4kg durante dois anos consecutivos representou 28% de risco de morte, enquanto um ganho entre 0,5 e 1kg se associou com 26% maior de chance de sobrevida<sup>28</sup>. Ou seja, a hipervolemia está relacionada à mortalidade, e a AOS pode estar relacionada à hipervolemia. Se esta segunda afirmação for verdadeira, é importante deixar os pacientes em diálise o mais próximo possível do peso seco, para além, de se prevenir a mortalidade relacionada à hipervolemia, quem sabe, também protegê-los da AOS.

## PESO SECO EM DIÁLISE

Diante das evidências de que a hipervolemia e o maior ganho de peso interdialíticos estão relacionados à maior mortalidade de pacientes em diálise, precisamos definir os métodos associados ao diagnóstico de hipervolemia, ou seja, uma maneira mais fidedigna de se definir o peso seco real. Os métodos descritos para este fim são:

- Clínica.
- Bioimpedância.
- Exames complementares: diâmetro de veia cava.
- Marcadores biológicos: fator natriurético cerebral.

Clinicamente, podemos observar o paciente antes, durante e depois da diálise, atentando para a presença de edema, turgência de jugular e hipertensão arterial<sup>29</sup>. Em termos de adesão à restrição de água e sal, os grupos de pacientes menos aderentes são os homens, jovens, diabéticos e aqueles com maior tempo de terapia dialítica. É bom lembrar que nem sempre a hipotensão em diálise é sinônimo de se ter atingido o peso seco, pois se a taxa de ultrafiltração é maior que a taxa de *refilling* ou na presença de disfunção diastólica, pode ocorrer queda de pressão arterial mesmo quando ainda há volume extracelular em excesso<sup>29,30</sup>.

A bioimpedância tem-se mostrado um instrumento útil na avaliação de pacientes em diálise, tendo vantagens que incluem seu baixo custo e o fato de não ser invasiva<sup>31</sup>. Pode ser de corpo inteiro, multifrequência (que consegue determinar o volume extra e intracelular), de segmento (que avalia somente um membro, por exemplo) e contínua (usada normalmente na panturrilha durante a sessão de diálise, porque o volume ultrafiltrado na hemodiálise vem principalmente dos membros inferiores).

A medida do diâmetro da veia cava inferior durante a expiração e sua redução durante a inspiração profunda e o índice de colapsibilidade, realizados por ultrassonografia, são utilizados como parâmetros para estimar a função cardíaca direita e a pressão venosa central. Há uma correlação entre a redução do diâmetro da veia cava inferior e a diminuição tanto do fluido corporal total como do volume sanguíneo circulante<sup>32</sup>. A medida do diâmetro de veia cava pode ser utilizada na busca pelo peso seco ideal, além de avaliar estados de hipervolemia e hipovolemia em pacientes em hemodiálise e diálise

peritoneal<sup>33-35</sup>. Apesar do baixo custo e de ser um método não invasivo, tem como desvantagem o fato de ser um exame operador dependente.

Entre os marcadores biológicos, o BNP, ou fator natriurético cerebral, é o mais conhecido e utilizado. Porém, este marcador pode estar relacionado à disfunção cardíaca e não somente a excesso de volume, o que faz com que certa confusão ocorra na interpretação de resultados em pacientes em diálise, onde muitos deles apresentam disfunção cardíaca<sup>36</sup>.

Um estudo comparou a eficiência dos métodos descritos anteriormente em determinar o excesso de volume em pacientes em diálise<sup>37</sup>. Foi verificado que, apesar de clinicamente euvolêmicos, a bioimpedância mostrou excesso de água em 25,6% dos pacientes. A sensibilidade dos métodos comparados à bioimpedância foi:

- Diâmetro de cava: 67%.
- BNP: 60%.

Algumas estratégias são úteis para o controle da hipervolemia em pacientes em diálise:

- Perfil de sódio e de ultrafiltração.
- Aumentar o tempo de diálise.
- Aumentar a frequência de diálise.
- Sessões extras além das três convencionais.
- Hemodiálise curta diária ou hemodiálise longa noturna.
- Intervenção psicológica, para reduzir o ganho de peso interdialítico.

## APNEIA DO SONO, HIPERVOLEMIA E MORTALIDADE

As taxas de mortalidade cardiovascular têm diminuído devido a um melhor entendimento da sua fisiopatologia e do desenvolvimento de novas terapias. Entretanto, a doença cardiovascular permanece como a principal causa de mortalidade no mundo todo.

Na última década, vários estudos focaram no estudo da apneia do sono e do seu papel nessa grande mortalidade cardiovascular. AOS é comum em DRC e está associada com o aumento de pressão arterial, hipertrofia de ventrículo esquerdo e aumento de mortalidade<sup>38-40</sup>. Nestes pacientes já se observou melhora da AOS quando se realiza a diálise durante a noite, comparando com durante o dia<sup>41,42</sup>. Diálise noturna também tem sido associada com a redução de pressão arterial e da massa do ventrículo esquerdo e melhora da fração de ejeção naqueles pacientes com insuficiência cardíaca<sup>43-45</sup>.

DRC é caracterizada por um estado de retenção volêmica. Fluidos acumulados em membros inferiores durante o dia podem ser redistribuídos em direção ao pescoço durante a noite. Este fenômeno pode levar a um aumento do risco de AOS por compressão de vias aéreas superiores e aumento de resistência ao fluxo de ar. Um estudo comprovou esta relação de causa-efeito<sup>46</sup>. Em indivíduos saudáveis, já se demonstrou que o acúmulo de fluidos no pescoço é responsável pela gênese da obs-

trução de vias aéreas. Como a AOS aumenta o risco cardiovascular, é importante identificar mecanismos que causam a retenção de fluidos no pescoço, especificamente em DRC. A elucidação destes mecanismos abre novas possibilidades terapêuticas.

Sabe-se que 80% dos pacientes em diálise queixam-se de hipersonolência, o que contribui para a piora da qualidade de vida<sup>47,48</sup>. Em muitos destes pacientes, os sintomas são decorrentes da AOS e respondem ao tratamento com máscaras de pressão positiva contínua de vias aéreas (CPAP)<sup>49</sup>. Embora a AOS seja descrita em mais de 50% dos pacientes com DRC, ela permanece bastante subdiagnosticada. Pacientes com DRC apresentam taxas de mortalidade de 15 a 20% ao ano, principalmente devido a causas cardiovasculares<sup>50</sup>. AOS não tratada pode contribuir para esta mortalidade cardiovascular<sup>38,44</sup>. De fato, recentemente, já se demonstrou que a AOS é um marcador de mortalidade cardiovascular em pacientes em diálise peritoneal<sup>51</sup>. Portanto, um entendimento melhor dos mecanismos que levam à AOS nestes pacientes pode melhorar a qualidade de vida e a sobrevivida.

AOS causa um colapso recorrente da via aérea durante o sono. A via aérea colapsa quando a perda de tônus dos músculos dilatadores durante o sono é superimposta em uma via aérea estreita e/ou colapsável<sup>52</sup>. A área de transecção da via aérea superior com o indivíduo acordado, avaliada por meio de reflexão acústica, tomografia computadorizada ou ressonância magnética é menor nos pacientes com AOS do que naqueles sem ronco e sem AOS, além de se correlacionar inversamente com o índice de apneia e hipopneia por hora de sono<sup>52,53</sup>. Comparados com um grupo controle pareado por idade e peso, pacientes com AOS têm maior resistência e complacência de vias aéreas<sup>54</sup>. A sua via aérea é mais colapsável quando exposta a pressões negativas durante a vigília ou em condições passivas durante o sono<sup>55</sup>. Pacientes com AOS são, portanto, mais propensos ao colapso da via aérea ao final da expiração.

O estreitamento da via aérea ocorre frequentemente devido ao aumento da pressão extrínseca devido a hipertrofia muscular, inflamação ou acúmulo de fluidos nas paredes laterais da faringe. Comparado com indivíduos sem AOS, cuja luz da faringe é elíptica, aqueles com AOS têm uma luz circular ou elíptica com o maior eixo no plano anteroposterior<sup>56</sup>. A área de transecção da via aérea superior é inversamente relacionada à espessura da parede lateral da faringe. Perda de peso em pacientes obesos aumenta a área de transecção da via aérea devido à redução da espessura da parede lateral<sup>57</sup>. Estes dados sugerem que a expansão dos tecidos e fluidos no pescoço pode deslocar a parede lateral da faringe medialmente e predispor à AOS<sup>58,59</sup>.

A ressonância magnética em pacientes com AOS revela edema de mucosa que diminui com o uso do CPAP<sup>60</sup>. Edema da mucosa da faringe pode ser resultado da pressão hidrostática elevada, distensão das veias do pescoço ou inflamação secundária ao traumatismo da vibração do ronco<sup>60</sup>. As veias jugulares são adjacentes à

parede lateral da faringe. A distensão destas veias em estados hipervolêmicos, como a DRC deslocam sua parede, aumentando a circunferência do pescoço. Como a circunferência do pescoço se correlaciona com o IAH<sup>61</sup>, esta expansão das veias jugulares poderia deslocar a parede da faringe comprimindo a via aérea. Além disso, já se demonstrou que em gatos a vasodilatação sistêmica reduz o volume da faringe, enquanto a vasoconstricção faz o oposto<sup>62</sup>. Da mesma forma, a injeção de fenilefrina na mucosa de via aérea de humanos reduz a resistência da via aérea<sup>63</sup>. Dessa forma, alterações do volume de sangue na mucosa de via aérea podem influenciar no calibre e na resistência de via aérea.

Alguns autores têm atribuído a alta prevalência de AOS em DRC à instabilidade no sistema de controle respiratório devido à uremia<sup>64</sup>. Entretanto, isso não é provável, uma vez que a uremia está associada com acidose metabólica que estabiliza em vez de desestabilizar o controle respiratório<sup>65</sup>.

Em pacientes com DRC, o transplante renal ou a intensificação da dose de diálise, por meio da conversão de HD convencional para HD noturna, melhora a AOS<sup>41,64</sup>. Entretanto, mecanismos pelos quais esta melhora ocorre não foram totalmente elucidados. É bastante possível que o acúmulo de fluidos nestes pacientes contribua de forma marcante para o estreitamento e colapso de via aérea durante o sono. Tang *et al* mostraram evidências que suportam esta explicação<sup>42</sup>. Eles demonstraram em 24 pacientes com DRC que o IAH diminuiu 76% (de 14 para 3,4/h,  $p < 0,001$ ) ao serem dialisados por meio de diálise peritoneal com cicladora, quando o fluido é removido durante a noite, em comparação com o CAPD, quando a maior parte do fluido é removida durante o dia. Durante a diálise noturna houve redução de 1,47L maior na água corporal do que em CAPD, mas sem nenhuma diferença nos níveis de ureia e creatinina, indicando um controle da "uremia" equivalente. Não houve diferença no volume pulmonar entre os dois tipos de diálise. Os autores concluíram que a redução do IAH, enquanto em diálise noturna, foi mais devido à redução do edema de via aérea e aumento do calibre da via aérea do que devido à melhora da uremia ou aumento do volume pulmonar<sup>42</sup>.

Em uma publicação recente, foi demonstrado que o deslocamento de fluido dos membros inferiores em direção ao pescoço aumenta a resistência da via aérea<sup>66</sup>. Para mimetizar este fenômeno em estados edematosos, foi aplicada em voluntários saudáveis uma pressão de 40mmHg nos membros inferiores (pressão positiva de membros inferiores) por meio de calças antichoque, durante 5 minutos, para provocar o deslocamento de fluidos na direção do pescoço. Isso causou deslocamento de 340mL de fluido dos membros inferiores e aumentou a circunferência do pescoço ( $p < 0,001$ ), além de produzir 102% de acréscimo na resistência de vias aéreas (de  $0,43 \pm 0,10$  para  $0,87 \pm 0,19$ cmH<sub>2</sub>O/L/s,  $p < 0,002$ ). Não houve alteração significativa na pressão arterial sistólica ou diastólica e no volume pulmonar ao final da

expiração, medida por meio de pletismografia. Estes achados indicam que a pressão positiva em membros inferiores eleva a resistência da via aérea pelo aumento do fluido no pescoço, uma vez que o volume pulmonar e a pressão arterial não mudaram.

Em experimento similar em 27 indivíduos saudáveis não obesos, foi usada faringometria acústica para medir a área de transecção de via aérea<sup>67</sup>. Por meio de pressão positiva de membros inferiores (40mmHg), provocou redução de 9% ( $p < 0,001$ ) na área de transecção de via aérea, o que explicaria o aumento da resistência de via aérea observada no estudo descrito anteriormente<sup>41</sup>.

Em resumo, em sujeitos saudáveis, 320-340mL de fluido vindo dos membros inferiores distende o pescoço, estreita a via aérea e aumenta a resistência de via aérea.

Este efeito ainda não tinha sido testado em pacientes com DRC até recentemente<sup>25</sup>, quando foram estudados 26 pacientes com DRC em hemodiálise convencional, sendo 14 homens e 12 mulheres. Todos os pacientes foram submetidos à polissonografia e o volume de fluido do membro inferior foi medido pela bioimpedância. Os resultados mostraram que, espontaneamente, durante a noite foram deslocados  $-243 \pm 278$ mL dos membros inferiores. A quantidade de fluido deslocado dos membros inferiores em direção ao pescoço correlacionou-se com o tempo de apnéia-hipopnéia e com a circunferência do pescoço. Os autores concluíram que o fluido deslocado dos membros inferiores em direção ao pescoço se associou com a gravidade da AOS em pacientes com DRC em hemodiálise.

Em resumo, AOS é extremamente frequente nos pacientes com DRC e é possível, com base em achados recentes e de observações em pacientes com insuficiência cardíaca, que a hipervolemia seja um componente importante na sua gênese. Em vista disso, novos estudos são necessários para comprovar este fato, verificando se com ultrafiltração, sem que se altere outros parâmetros como a uremia em si, seria possível melhorar a AOS em pacientes com DRC. Enquanto estes estudos não são concluídos, podemos ao menos tentar manter os pacientes em diálise o mais próximo possível do peso seco, evitando hipervolemia e aumento da mortalidade nesta população.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beecroft JM, Pierratos A, Hanly PJ. Clinical presentation of obstructive sleep apnea in patients with end-stage renal disease. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 115-121.
2. Young T, Palta M, Dempsey J *et al.* The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
3. Overweight, obesity, and health risk. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *Arch Intern Med* 2000; 160: 898-904.
4. Chung S, Yoon IY, Lee CH *et al.* Effects of age on the clinical features of men with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2009; 78: 23-29.
5. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46: 85-90.
6. Millman RP, Redline S, Carlisle CC *et al.* Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest* 1991; 99: 861-866.
7. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC *et al.* Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811-817.
8. Shepard JW, Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 437-458.
9. Komada Y, Nishida Y, Namba K *et al.* Elevated risk of motor vehicle accident for male drivers with obstructive sleep apnea syndrome in the Tokyo metropolitan area. *Tohoku J Exp Med* 2009; 219: 11-16.
10. Lemos LC, Marqueze EC, Sachi F *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome in truck drivers. *J Bras Pneumol* 2009; 35: 500-506.
11. Patidar AB, Andrews GR, Seth S. Prevalence of obstructive sleep apnea, associated risk factors, and quality of life among Indian congestive heart failure patients: a cross-sectional survey. *J Cardiovasc Nurs* 2011; 26: 452-459.
12. Lavie P, Lavie L. Cardiovascular morbidity and mortality in obstructive sleep apnea. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 3466-3473.
13. Marshall NS, Wong KK, Liu PY *et al.* Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008; 31: 1079-1085.
14. Yeboah J, Redline S, Johnson C *et al.* Association between sleep apnea, snoring, incident cardiovascular events and all-cause mortality in an adult population: MESA. *Atherosclerosis* 2011; 219: 963-968.
15. Kolkarinen J. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 950; author reply 950.
16. Martinez D, Klein C, Rahmeier L *et al.* Sleep apnea is a stronger predictor for coronary heart disease than traditional risk factors. *Sleep Breath* 2011. (Epub ahead of print).
17. Luo Q, Zhang HL, Tao XC *et al.* Impact of untreated sleep apnea on prognosis of patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2010; 144: 420-422.
18. Olmetti F, La Rovere MT, Robbi E *et al.* Nocturnal cardiac arrhythmia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2008; 9: 475-480.
19. Gami AS, Somers VK. Implications of obstructive sleep apnea for atrial fibrillation and sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2008; 19: 997-1003.
20. Usui Y, Takata Y, Inoue Y *et al.* Severe obstructive sleep apnea impairs left ventricular diastolic function in non-obese men. *Sleep Med* 2011. (Epub ahead of print).
21. Varol E, Alkay S, Ozaydin M *et al.* Influence of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and global function: sleep apnea and myocardial performance index. *Heart Vessels* 2010; 25: 400-404.
22. Hanly P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004; 17: 109-114.
23. Miskowicz I, Klawe JJ, Tafil-Klawe M *et al.* Prevalence of sleep apnea syndrome in hemodialyzed patients with end-stage renal disease. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(Suppl 4): 207-211.
24. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
25. Elias RM, Bradley TD, Kasai T, Motwani S, Chan CT. Rostral overnight fluid shift in end-stage renal disease: relationship with obstructive sleep apnea. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1569-1573.
26. Elias RM, Castro MC, de Queiroz EL *et al.* Obstructive sleep apnea in patients on conventional and short daily hemodialysis. *Am J Nephrol* 2009; 29: 493-500.
27. Roumelioti ME, Buysse DJ, Sanders MH *et al.* Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in chronic kidney disease and hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 986-994.
28. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP *et al.* Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation* 2009; 119: 671-679.



29. Bogaard HJ, de Vries JP, de Vries PM. Assessment of refill and hypovolaemia by continuous surveillance of blood volume and extracellular fluid volume. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1283-1287.
30. Zucchelli P, Santoro A. Dry weight in hemodialysis: volemic control. *Semin Nephrol* 2001; 21: 286-290.
31. Zhu F, Kotanko P, Handelman GJ *et al*. Estimation of normal hydration in dialysis patients using whole body and calf bioimpedance analysis. *Physiol Meas* 2011; 32: 887-902.
32. Tetsuka T, Ando Y, Ono S *et al*. Change in inferior vena caval diameter detected by ultrasonography during and after hemodialysis. *ASAIO J* 1995; 41: 105-110.
33. Ando Y, Yanagiba S, Asano Y. The inferior vena cava diameter as a marker of dry weight in chronic hemodialyzed patients. *Artif Organs* 1995; 19: 1237-1242.
34. Morishita Y, Ando Y, Ishii E *et al*. Comparison of markers of circulating blood volume in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 233-237.
35. Toprak A, Koc M, Tezcan H *et al*. Inferior vena cava diameter determines left ventricular geometry in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an echocardiographic study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2128-2133.
36. Booth J, Pinney J, Davenport A. N-terminal proBNP--marker of cardiac dysfunction, fluid overload, or malnutrition in hemodialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1036-1040.
37. Voroneanu L, Cusai C, Hogas S *et al*. The relationship between chronic volume overload and elevated blood pressure in hemodialysis patients: use of bioimpedance provides a different perspective from echocardiography and biomarker methodologies. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 789-797.
38. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G *et al*. Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53: 1078-1084.
39. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Sleep apnea in renal patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2854-2859.
40. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Nocturnal hypoxemia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 729-733.
41. Hanly PJ, Pieratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001; 344: 102-107.
42. Tang SC, Lam B, Ku PP *et al*. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cycler-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2607-2616.
43. Chan CT, Jain V, Picron P *et al*. Nocturnal hemodialysis increases arterial baroreflex sensitivity and compliance and normalizes blood pressure of hypertensive patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005; 68: 338-344.
44. Chan CT, Floras JS, Miller JA *et al*. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 61: 2235-2239.
45. Chan C, Floras JS, Miller JA *et al*. Improvement in ejection fraction by nocturnal haemodialysis in end-stage renal failure patients with coexisting heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1518-1521.
46. Chiu KL, Ryan CM, Shiota S *et al*. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1378-1383.
47. Walker S, Fine A, Kryger MH. Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 751-756.
48. Sanner BM, Tepel M, Esser M *et al*. Sleep-related breathing disorders impair quality of life in haemodialysis recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1260-1265.
49. Pressman MR, Benz RL, Schleifer CR *et al*. Sleep disordered breathing in ESRD: acute beneficial effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Kidney Int* 1993; 43: 1134-1139.
50. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16: 85-94.
51. Tang SC, Lam B, Yao TJ *et al*. Sleep apnea is a novel risk predictor of cardiovascular morbidity and death in patients receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2010; 77: 1031-1038.
52. Bradley TD, Brown IG, Grossman RF *et al*. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1986; 315: 1327-1331.
53. Rivlin J, Hoffstein V, Kalbfleisch J *et al*. Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 355-360.
54. Stauffer JL, Zwillich CW, Cadieux RJ *et al*. Pharyngeal size and resistance in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 623-627.
55. Younes M. Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 645-658.
56. Rodenstein DO, Doooms G, Thomas Y *et al*. Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers, and patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1990; 45: 722-727.
57. Welch KC, Foster GD, Ritter CT *et al*. A novel volumetric magnetic resonance imaging paradigm to study upper airway anatomy. *Sleep* 2002; 25: 532-542.
58. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2440-2450.
59. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB *et al*. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1673-1689.
60. Ryan CF, Lowe AA, Li D *et al*. Magnetic resonance imaging of the upper airway in obstructive sleep apnea before and after chronic nasal continuous positive airway pressure therapy. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 939-944.
61. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990; 3: 509-514.
62. Wasicko MJ, Hutt DA, Parisi RA *et al*. The role of vascular tone in the control of upper airway collapsibility. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1569-1577.
63. Wasicko MJ, Leiter JC, Erlichman JS *et al*. Nasal and pharyngeal resistance after topical mucosal vasoconstriction in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1048-1052.
64. Langevin B, Fouque D, Leger P *et al*. Sleep apnea syndrome and end-stage renal disease. Cure after renal transplantation. *Chest* 1993; 103: 1330-1335.
65. Bradley TD. Crossing the threshold: implications for central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1203-1204.
66. Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P *et al*. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 161: 306-312.
67. Shiota S, Ryan CM, Chiu KL *et al*. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax* 2007; 62: 868-872.

## SEMIOLOGIA DO ACESSO VASCULAR PERMANENTE PARA HEMODIÁLISE

Carla Motta Cardoso  
Mauricio Younes Ibrahim



### INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência da doença renal crônica terminal (DRCT) provocou um grande crescimento da população de pacientes em tratamento regular por hemodiálise no Brasil. Até o início dos anos 1960, a DRCT era uma condição considerada fatal e a curta sobrevida dos pacientes era oferecida pela substituição da função renal por meio de diálise peritoneal. A hemodiálise (HD) era utilizada apenas nos pacientes com insuficiência renal aguda devido às dificuldades técnicas para a realização repetitiva de circulação extracorporeal. A expectativa de tratamento da DRCT modificou-se com a publicação de Cimino e Brescia, em 1966<sup>1</sup>, quando os autores descreveram a criação cirúrgica da fístula arteriovenosa (FAV) interna e a ideia do acesso vascular permanente. Desde então, muitas inovações tecnológicas foram incorporadas à medicina, mas a FAV permanece como ponto-chave para o sucesso do tratamento e para a sobrevida dos pacientes portadores de DRCT.

Segundo o Centro Nacional para Saúde dos Estados Unidos<sup>2</sup>, a DRC é a nona causa de morte naquele país, consumindo US\$ 42 bilhões<sup>3</sup> em 2005. Os custos acentuam-se na fase terminal da doença e incluem questões de acessos vasculares como uso de cateteres, criação cirúrgica de acesso definitivo e suas respectivas complicações<sup>4</sup>. Nos EUA, estima-se que os acessos vasculares consumam anualmente cerca de US\$ 1 bilhão de dólares<sup>5,6</sup>.

### TIPOS DE ACESSO VASCULAR PARA HEMODIÁLISE CRÔNICA<sup>7</sup>

Os tipos de acesso vascular utilizados para hemodiálise a longo prazo são:

#### FÍSTULA ARTERIOVENOSA AUTÓLOGA

O primeiro tipo de acesso permanente para HD descrito permanece como o preferível, que é a FAV autóloga ou nativa<sup>6</sup>. A FAV é confeccionada através de uma anastomose entre uma artéria e uma veia, podendo ser laterolateral ou terminolateral. No membro superior, as seguintes alternativas de FAVs autólogas podem ser formadas:

**Fístula radiocefálica** – formada pela anastomose entre a artéria radial e a veia cefálica, que, por ser uma veia longa e superficial no antebraço, proporciona diversos locais possíveis de punção. A FAV radiocefálica, além de ser de fácil criação, permite a preservação dos vasos mais proximais para futuros acessos.

**Fístula braquiocefálica** – formada pela anastomose entre a artéria braquial e a veia cefálica, acima do cotovelo. Como a veia cefálica exibe um curso subcutâneo sobre a superfície anterior do bíceps, ela permite uma boa extensão para a realização de dupla punção.

**Fístula braquiobasilica** – deve ser empregada como uma forma alternativa de FAV nos casos de perda do acesso radiocefálico ou da região antecubital, ou naqueles pacientes cujo mapeamento periférico mostre inadequação dos vasos do antebraço. Por ter uma localização *subfascial*, a veia basilica exibe um bom calibre e costuma ser poupada de punções para coletas de exames. A veia basilica tem seu curso ao longo da superfície interna do membro superior, aprofundando-se no terço distal para desembocar na veia braquial, o que torna difícil a sua punção. Por isto se faz necessário sua superficialização, com a transposição da veia basilica, para viabilizar as punções.

As vantagens e desvantagens das FAVs autólogas estão listadas no quadro 68.1.

Quadro 68.1 – Fístula arteriovenosa (FAV) autóloga.

#### Vantagens das FAVs autólogas

- Excelente patência
- Baixa taxa de complicação quando comparada aos demais acessos
- Baixa incidência de estenose no circuito, infecção e fenômeno do roubo vascular
- Baixa morbidade associada à criação
- Melhora da função com o passar do tempo

#### Desvantagens das FAVs autólogas

- Exigir um longo tempo de maturação (mínimo 4 a 6 semanas)
- Em algumas situações, a FAV não amadurece adequadamente, o que impede o volume de fluxo necessário para a hemodiálise (especialmente nos diabéticos e idosos)
- Pode ser difícil de puncionar (pela localização profunda, pelo acesso limitado ou devido ao calibre inadequado)
- Estética cutânea: a dilatação difusa constitui uma queixa constante

Quadro 68.2 – Enxerto arteriovenoso (enxerto AV).

#### Vantagens do enxerto AV

- Necessita de menor tempo de maturação (3-4 semanas)
- Facilidade na confecção cirúrgica
- Oferece variadas possibilidades de colocação: membros superiores e inferiores e parede anterior do tórax
- Facilidade de puncionar pela localização mais superficial
- A longa extensão possibilita múltiplos pontos para punção
- Variedade de formas e configurações (reta, curva ou em anel) que facilitam sua implantação

#### Desvantagens do enxerto AV

- Principal desvantagem: propensão à formação de estenose venosa na anastomose entre o enxerto e a veia de saída (por hiperplasia endotelial e fibromuscular)
- Maior incidência de complicações: infecção e trombose
- Opção mais onerosa
- Resultados tardios inferiores aos da FAV autóloga
- Maior probabilidade de roubo vascular

## FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS COM EMPREGO DE PRÓTESES

De acordo com as diretrizes do *Kidney Disease Outcome Quality Initiative Guidelines for Vascular Access (K/DOQI)*<sup>8,9</sup>, o segundo tipo de acesso utiliza prótese sintética para anastomose, denominado enxerto AV, deve ser feito preferencialmente com politetrafluoretileno expandido (PTFE), cujo material é superior aos demais sintéticos. Sua indicação deve restringir-se aos casos absolutamente necessários, nos quais a realização de FAV autóloga seja considerada impossível<sup>8-10</sup>. Os enxertos AV podem ser realizados nos membros superiores entre os seguintes vasos: artéria radial e veia basílica; artéria braquial e veia cefálica; artéria braquial e veia basílica; artéria braquial e veia axilar. Os enxertos AV ainda podem ser colocados em diferentes posições nos membros inferiores e na parte anterior do tórax.

As vantagens e desvantagens dos enxertos AV estão listadas no quadro 68.2.

## OUTROS TIPOS DE ENXERTO PARA FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS

A busca por enxertos alternativos para a confecção do acesso vascular é considerada quando todas as demais possibilidades de criação de acesso nos membros superiores já foram perdidas e esgotadas. A literatura mostra substitutos vasculares que incluem o emprego de enxertos autólogos (safena magna e veia femoral superficial), enxertos homólogos (veia do funículo umbilical) e heterólogos (por exemplo, carótida e veia mesentérica de bovinos).

## CATETER DE LONGA PERMANÊNCIA

O cateter de diálise de longa permanência, desenvolvido no final dos anos 1980, pode ser inserido por via percutânea, orientada por fluoroscopia. Este cateter possui duplo lúmen e é protegido pela confecção de um túnel subcutâneo, podendo ser utilizado durante semanas ou

meses<sup>11,12</sup>. O cateter venoso central tem desempenho inferior ao da fístula. Sua principal indicação é a criação de um acesso venoso para uso imediato que permita um período de transição até a confecção e maturação de um acesso vascular permanente<sup>6</sup>. Esses cateteres não devem ser colocados do mesmo lado do acesso vascular definitivo criado (durante o amadurecimento), visando diminuir os riscos de estenose em veia central e hipertensão venosa. A punção orientada pelo ultrassom diminui o número de tentativas e de acidentes de punção e aumenta a taxa de sucesso de implantação. O sítio preferencial de inserção é a veia jugular interna direita, não somente pela facilidade técnica, mas também pela redução dos riscos de fibrose e estenose do tronco venoso. Como a ponta distal do cateter deve ficar situada dentro do átrio direito, outras opções de inserção incluem: veia jugular externa direita, veias jugulares esquerdas (interna e externa). As veias subclávias apresentam taxas de obstrução que podem chegar a 50% e devem ser utilizadas apenas quando não houver melhor opção<sup>13</sup>. Ainda como alternativas extremas, as veias femorais e a veia cava inferior (através do acesso translombar)<sup>13-15</sup> podem ser utilizadas.

## ESCOLHA DO TIPO DE ACESSO

Segundo as recomendações K/DOQI<sup>8,9</sup>, o acesso vascular definitivo deve ser preferencialmente feito no membro superior não dominante. A prioridade deve ser a FAV autóloga, no segmento mais distal do membro (punho), seguida pela anastomose na fossa antecubital e, por fim, no membro superior. Esgotadas as opções de FAV, a opção recai, pela ordem, sobre os enxertos autólogos venosos transpostos nos membros superiores e inferiores e a prótese sintética, que fica como última opção.

Para o sucesso de uma FAV é necessário selecionar a melhor artéria doadora e a melhor veia receptora, visando uma boa condição de uso e maior durabilidade. A



artéria doadora deve ter calibre > 2mm e estar livre de obstruções ao longo de seu eixo, sobretudo no sítio da boca anastomótica. A veia superficial receptora deve estar pérvia, sem sinais de fibrose ou de obstruções, com calibre > 2,5mm. Além disso, deve ter boa extensão visando sua utilização para dupla punção simultânea, a cada 48 horas, por um longo prazo. O comprimento desejado da veia é entre 10 e 20cm (de acordo com o biótipo do paciente), para possibilitar a alternância dos locais de punção. Estes cuidados diminuem os riscos de formação de aneurismas, pseudoaneurismas, sangramento e trombose (Quadro 68.3).

**Quadro 68.3** – Requisitos mínimos para o acesso vascular ser bem-sucedido.

#### Arterial

Diâmetro arterial de pelo menos 2mm na anastomose  
 Artéria livre de estenoses  
 Diferencial de pressão arterial segmentar inferior a 20mmHg  
 Arco palmar patente

#### Venoso

Diâmetro venoso de pelo menos 2,5mm para fístula autóloga  
 Diâmetro venoso de pelo menos 4mm para enxerto sintético  
 Veia livre de estenoses  
 Veia eferente com comprimento longitudinal 10-20cm para permitir a dupla punção  
 Profundidade de pelo menos 6mm da veia com relação à superfície cutânea para facilitar a punção  
 Ausência de obstrução em veia central

#### Evolução do acesso

Veia eferente madura (ou enxerto de PTFE) deve ter pelo menos 6mm diâmetro  
 Taxa de fluxo de 500-600mL/min ou mais

Adaptado de Silva *et al*<sup>16</sup>.

## AVALIAÇÃO CLÍNICA PRÉ-OPERATÓRIA

### ANAMNESE

À anamnese, todas as condições clínicas que possam acometer os vasos centrais e periféricos devem ser valorizadas, para melhor estimar as chances de viabilidade do futuro acesso. Histórico de cirurgias ou traumatismos no tórax, pescoço ou membros superiores, cateterismo em artérias periféricas, punções em veias centrais e dissecações venosas periféricas são exemplos de situações que podem limitar a criação de um acesso vascular.

Manifestações vasculares experimentadas pelo paciente devem ser consideradas, como alterações na coloração das mãos e dedos (palidez, cianose e hiperemia), de temperatura (sensação de frio nas mãos e dedos) e de sensibilidade (parestésias e dor) podem indicar arteriopatias funcionais e/ou doenças autoimunes ocultas. No quadro 68.4 incluímos um interrogatório objetivo para avaliação pré-operatória da criação do acesso vascular.

**Quadro 68.4** – Investigação pré-operatória: anamnese.

#### Idade

- < 40 anos investigar vasculite e/ou arterite; > 40 anos investigar aterosclerose

#### Sexo

- Embora não seja uma regra absoluta, as vasculites são mais comuns em mulheres jovens

#### Profissões que expõem o indivíduo aos danos vasculares

- Traumatismos de repetição por movimentos vibratórios e de trepidação nas mãos e nos braços podem provocar distúrbios vasculares, deformidades ósseas e fibroses musculares nas mãos e dedos, p. ex., operadores de britadeiras e perfuratrizes
- Trabalho em locais muito frios ou úmidos pode desencadear acrocianose e doença de Raynaud, p.ex., operários de câmaras frigoríficas e de fabricação de gelo
- Trabalho em locais muito quentes podem provocar eritromelalgia, por exemplo, forneiros, foguistas, metalúrgica, alimentação de caldeira

#### Avaliação do estado dos vasos periféricos e centrais

- Dissecações venosas periféricas
- Punções venosas centrais – relato de acidentes de punção: dificuldade e manipulação excessiva durante a punção, sangramento, hematoma, edema no braço, pneumotórax
- Implante de cateteres venosos centrais de longa permanência (para hemodiálise ou quimioterapia)
- Acessos venosos prévios obstruídos ou totalmente trombosados – em veias periféricas e centrais
- Presença de edema persistente no membro superior – diagnóstico diferencial: oclusão de veia central ou linfedema
- Cateterismo arterial nos membros superiores
- Uso de marca-passo cardíaco
- Traumatismos graves ou cirurgias em membro superior, pescoço e tórax

#### Investigação de comorbidades associadas que podem acometer o sistema circulatório

- Fatores de risco para doença cardiovascular
- *Diabetes mellitus* – devido à associação com microangiopatia e aterosclerose
- Insuficiência cardíaca congestiva – a gravidade das alterações do débito pode facilitar a oclusão precoce do acesso
- Coartação da aorta
- Vasculites em geral (arterite de Takayasu, tromboangeíte obliterante, arterite temporal, entre outras)
- Doenças autoimunes (lúpus, esclerodermia, síndrome de Raynaud etc.)
- Síndrome do desfiladeiro cervicotorácico (pode levar à compressão extrínseca dos vasos centrais)
- Arteriopatias funcionais (fenômeno de Raynaud, acrocianose, eritromelalgia etc.)
- Alteração da coagulação ou indicação de anticoagulação perene – podem afetar a homeostasia ou facilitar a trombose do acesso

### EXAME FÍSICO

O paciente deve ser examinado com o tórax desnudo, com especial atenção à inspeção do tórax, pescoço, braços e antebraços. Evidências físicas como a presença de cicatrizes

Quadro 68.5 – Investigação pré-operatória: exame físico.

Considerações	Relevância
<b>Sistema arterial</b>	
Palpação dos pulsos arteriais e comparação lado a lado. Auscultação para investigação de sopros	A constatação da patência arterial influencia na decisão da localização da fístula
Medida de pressão arterial e comparação com o membro contralateral	A diferença maior que 20mmHg indica obstrução em artéria proximal e deve ser investigada pelo eco-Doppler
Teste de Allen	Patência da artéria ulnar e do arco palmar
Hiperemia reativa	Ajuda a afastar a hipótese de isquemia ipsilateral
<b>Sistema venoso</b>	
Edema no membro e medida da sua circunferência e comparação com o contralateral	Diagnóstico diferencial entre edema venoso e linfedema. O edema venoso pode ser por trombose ou por estenose proximal, devendo ser investigado pelo eco-Doppler
Rede de circulação colateral. Inspeccionar hemitórax, pescoço, braço e fossa supraclavicular	Colaterais + edema indicam trombose em veia central, podendo contraindicar a criação do acesso deste lado
Mapeamento venoso com garrote proximal	Estudo da distensão e do esvaziamento das veias superficiais, para afastar trombos e ajudar na seleção da veia mais adequada
Cicatrizes que possam denunciar a instalação prévia de cateteres ou de cirurgias nos leitos de interesse	Podem indicar estenose em veia central, devendo ser investigadas pelo eco-Doppler
<b>Avaliação cardiológica</b>	
Investigar débito cardíaco	Alterações graves do débito põem em risco a viabilidade do acesso, devendo ser avaliado por ecocardiograma

Adaptado de Caramori e Martin *et al*<sup>17</sup>.

trizes, edema ou de veias colaterais desenvolvidas devem ser valorizadas e muitas vezes revelam a introdução de cateteres venosos centrais, traumatismo ou cirurgia vascular progressas. As avaliações pré-operatórias dos sistemas arterial e venoso estão sintetizadas no quadro 68.1.

### Ramo arterial

A avaliação clínica do ramo arterial deve responder a duas questões primordiais:

1. A artéria nutridora é capaz de fornecer fluxo sanguíneo eficiente para a HD?
2. A utilização desta artéria põe em risco a viabilidade da mão e dos dedos?

Doença aterosclerótica difusa com calcificação da parede vascular é relativamente comum nos pacientes com DRCT, sobretudo nos diabéticos. Estenose ou calcificação das artérias radial e braquial reduzem a chance de sucesso do acesso vascular e pode causar a “síndrome do roubo”, com isquemia da mão. Três investigações são fundamentais: o exame dos pulsos, o teste de Allen e a medição da pressão arterial segmentar. A pulsação de cada artéria deve ser examinada e qualificada como normal, diminuída ou ausente, sempre comparada com o membro contralateral<sup>18</sup>. A figura 68.1 exemplifica um esquema da circulação arterial e os dados coletados na avaliação semiológica.

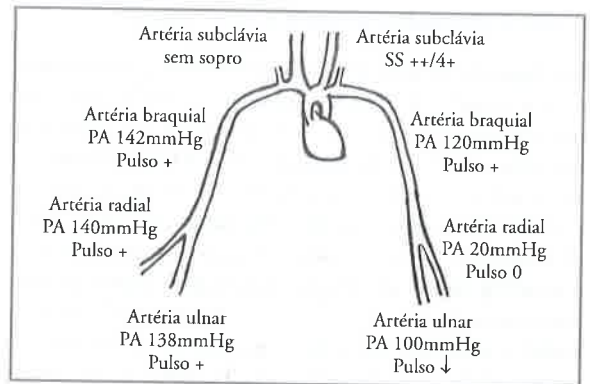


Figura 68.1 – Exemplo de esquema da circulação arterial dos membros superiores onde estão anotadas as informações obtidas ao exame físico: estado do pulso (presente +, diminuído ↓, ou ausente 0; sopro sistólico SS e a intensidade do sopro de 1+ a 4+; resultado das pressões arteriais (PA) segmentares. Este exemplo ilustra doença obstrutiva arterial à esquerda, hemodinamicamente significativa, a qual desaconselha o uso deste membro na confecção do acesso vascular.

### Exame físico na avaliação arterial para escolha do acesso vascular

**Arcos palmares** – os arcos palmares da mão (superficial e profundo) fornecem irrigação colateral entre as artérias radial e ulnar, o que permite a utilização da artéria radial

**Manobra** – com o paciente sentado de frente para o examinador, com o braço a ser examinado estendido e com a palma voltada para cima, comprime-se com o polegar a artéria radial, até o desaparecimento da onda de pulso. Solicitar ao paciente que abra e feche a mão forçadamente até que a palma fique pálida (isquemia provocada). Ainda com a compressão digital mantida na radial pedir ao indivíduo que abra a mão, que exibirá uma palidez e rapidamente mudará de coloração para rósea ou rubra.

**Interpretação** – neste caso a ulnar é permeável e responsável pela irrigação da mão. Por outro lado, se persistir a palidez, significa que a ulnar não é patente e, portanto, insuficiente para irrigar a mão, assim, é contraindicada a confecção de uma fístula com a artéria radial (o teste também pode ser realizado somente com a compressão da radial).

para FAV, sem riscos de isquemia na mão. O teste de Allen é uma manobra semiológica descrita pela primeira vez em 1929 (Quadro 68.6) e indicado para determinar a competência do arco palmar e a patência da artéria ulnar<sup>19,20</sup>. Para reduzir a subjetividade do teste de Allen clássico, foi proposto o “teste de Allen modificado”, com a aferição direta da pressão arterial digital com Doppler de ondas contínuas ou com fotopletismógrafo, utilizando-se um manguito no primeiro quirodáctilo<sup>22</sup>. Posteriormente foi introduzida aferição das velocidades sistólicas de pico nas artérias ulnar (sem e com a compressão da radial) e radial (sem e com a compressão da ulnar). Na interpretação, aumento das velocidades das artérias radiais e ulnares (com as devidas compressões) indicam fluxo colateral adequado e patência do arco palmar.

**Medição da pressão arterial segmentar** – com o auxílio de um Doppler de ondas contínuas de 5MHz, a pressão arterial segmentar deve ser aferida no braço (com um manguito de 12cm de largura para a artéria braquial) e no antebraço (com um manguito de 10cm de largura para as artérias ulnar e radial). No mesmo membro, uma diferença de pressão entre o braço e o antebraço > 15mmHg sugere obstrução significativa entre os dois segmentos. As pressões sistólicas das artérias braquial, radial e ulnar devem diferir em menos de 15mmHg entre os dois membros<sup>21</sup>. Diferença maiores nas pressões segmentares entre os lados é indicativa de obstrução relevante em artéria proximal homolateral.

**Ausculta** – a ausculta pode revelar obstruções arteriais ou venosas, devendo ser feita em todo o trajeto vascular dos membros superiores e/ou inferiores, sobretudo na região cervical e nas fossas supra e infraclaviculares, topografia dos vasos da base.

### Ramo venoso

A anatomia venosa é de fundamental importância para a escolha da FAV, uma vez que a maioria dos problemas de falência tem origem em território venoso. O principal objetivo é avaliar se o vaso condutor principal é adequado para a criação da FAV e se o escoamento do seu fluxo

é efetivo. Em alguns pacientes, sobretudo naqueles mais magros, o mapeamento venoso é possível através do exame físico e as veias superficiais são facilmente percebidas à ectoscopia (Fig. 68.2).

As veias normais são macias e compressíveis à palpação e tornam-se dilatadas diante da compressão com interrupção do fluxo. Com um manguito inflado (até uma pressão de 5mmHg acima da pressão diastólica, por um período de até 5 minutos) é possível observar o enchimento, a dilatação e o trajeto das veias e ramos superficiais, bem como o tempo de escoamento do fluxo após o esvaziamento do manguito e o estado de colapso das veias com simples manobras de elevação do membro<sup>22</sup>. Embora a manobra permita avaliar a anatomia das veias superficiais, ela tem limitações. Informações mais precisas para a seleção dos vasos do acesso, com avaliação do estado anatômico e funcional das veias, tais como diâmetros das veias, estado da parede e do lúmen do vaso condutor principal e presença de ramos acessórios, podem ser obtidas por meio de exames complementares, cujo método preferencial é o mapeamento venoso com eco-Doppler.

### ECO-DOPPLER VASCULAR

O conceito de avaliação dos vasos antes da confecção do acesso vascular permanente utiliza o mapeamento pré-operatório com eco-Doppler, um método inócuo que proporciona a visão global da circulação do membro (arterial de influxo e venosa de efluxo). A seleção dos melhores vasos aumenta a qualidade e a longevidade do acesso. Neste sentido, o K/DOQI preconiza o eco-Doppler na semiologia exploratória como uma ferramenta que auxilia o planejamento cirúrgico e diminui os riscos das possíveis complicações. Por ser um método não invasivo, de fácil acesso e de alta sensibilidade, o eco-Doppler provê informações anatômicas e hemodinâmicas de todo o circuito que será envolvido no funcionamento da FAV, influenciando na decisão do tipo e na localização do acesso a ser confeccionado.



Figura 68.2 – Identificação da anatomia venosa à ectoscopia antes da criação do acesso vascular.



## ECOGRAFIA VASCULAR PRÉ-OPERATÓRIA

### ECO-DOPPLER COLORIDO VENOSO

O exame venoso oferece informações de toda a extensão do circuito venoso, desde o leito mais periférico ao mais central. O método é muito valioso na constatação da patência dos sistemas superficial e profundo. As veias devem ser compressíveis e com paredes flácidas e complacentes. O exame fornece informações adicionais na presença de trombos: se hipocóico (recente) ou hiperecótico (antigo); sua localização (sistema superficial ou profundo); extensão; gravidade e se a obstrução é total ou parcial. No caso de tromboes mais antigas, possibilita avaliar sinais de recanalização e de traves fibróticas ou trombos residuais.

O eco-Doppler permite uma avaliação detalhada da anatomia, com especial interesse nos trajetos da veia cefálica (antebraço e braço) e da veia basilíca, identificando possíveis variações anatômicas. O método é capaz de efetuar medidas importantes para a criação do acesso como os diâmetros dos vasos (nos cortes transversal e longitudinal), a profundidade das veias cefálica e basilíca com relação à superfície cutânea e seus respectivos trajetos e comprimentos.

As veias superficiais são consideradas de eleição para a confecção da FAV e devem ser macias, com paredes lisas e finas, livres de obstruções intrínsecas ou extrínsecas, compressíveis às manobras de compressão com o transdutor (Fig. 68.3), além de exibirem livre escoamento do fluxo de sangue para o sistema venoso profundo e central. Para a realização de uma FAV autóloga, os diâmetros devem ter, no mínimo, 2,5mm (AP), se a medida for feita sem garroteamento proximal, 3mm (AP) com garroteamento e superior a 4mm (AP) para receber enxerto sintético<sup>18,23</sup>. A veia deve medir em torno de 10 a 20cm de comprimento e deverá estar a uma profundidade máxima de 6mm abaixo da superfície cutânea para facilitar a punção<sup>24,26</sup>.

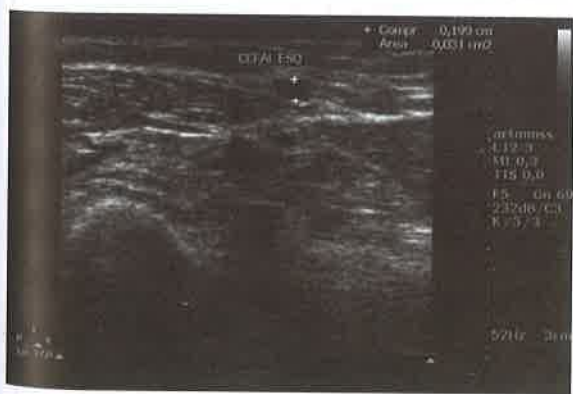


Figura 68.3 – O eco-Doppler venoso no pré-operatório do acesso vascular permite identificar a melhor veia e a melhor artéria para a confecção de um acesso. Com a escala de cinza – modo B – é possível detectar a presença de trombo no lúmen vascular. As manobras de compressão do transdutor ajudam a confirmar a presença do trombo, uma vez que a presença do conteúdo mural torna a veia incompressível. No presente caso, a veia cefálica acima do nível do punho encontra-se incompressível, devendo descartar a opção da criação da fístula radiocefálica neste lado.

As manobras de compressão com o transdutor têm limitações técnicas devido à presença da clavícula, mas o método permite avaliar o sistema venoso central por meio do estudo do fluxo pelo Doppler espectral nas veias subclávias, jugulares internas e inominadas. Nestes vasos, o padrão do fluxo exibido é pulsátil (devido à proximidade desses vasos com o átrio direito), espontâneo e responsivo aos movimentos respiratórios (aumenta na inspiração e diminui na expiração). O exame sugere lesão de cava por meios indiretos, evidenciados nas veias próximas (subclávia abaixo da clavícula ou axilar), tais como: 1. alteração da espontaneidade do fluxo e mudança do padrão de fase com a respiração para o tipo contínuo; 2. diminuição da amplitude e da velocidade da onda. Outros sinais de estenose são a perda do aumento do fluxo venoso durante a inspiração e o fluxo reverso em sentido centrífugo que ocorrem quando há estenose significativa na veia de escoamento.

### ECO-DOPPLER COLORIDO ARTERIAL

O eco-Doppler avalia com clareza as seguintes artérias: radial, ulnar, bifurcação, braquial, axilar, subclávia e tronco braquiocefálico. O exame analisa patência, calibre, estenoses, dilatações, alongamentos, tortuosidades, irregularidades parietais, espessamentos, calcificação, placas de ateroma e variações anatômicas.

Em condições normais, o fluxo sanguíneo é laminar e intenso, com registro de curvas espectrais trifásicas. A turbulência no fluxo e o aumento da velocidade apontam para a presença de estenose. A medida do diâmetro arterial deve ser feita em cortes transversal e longitudinal, nos terços distal, médio e proximal. O diâmetro interno da artéria radial (de alimentação) igual ou menor que 1,6mm está associado a uma elevada taxa de insucesso nas fístulas radiocefálicas<sup>27</sup>. O teste de Allen modificado deve ser também realizado. Se houver obliteração do fluxo e as colaterais estiverem inadequadas, a confecção de acesso com estes vasos deve ser contraindicada<sup>21,28</sup>.

Os parâmetros vasculares adequados obtidos por eco-Doppler (venoso e arterial) estão reunidos no quadro 68.7.

O sucesso da confecção de uma fístula depende da técnica empregada e da experiência do cirurgião. Alguns serviços contam com o auxílio do eco-Doppler durante a confecção da FAV<sup>28</sup>, que também é útil para marcação (com caneta dermatográfica) da localização exata da artéria e da veia. O uso do eco-Doppler durante o ato cirúrgico é de particular interesse nos pacientes com anatomia desfavorável (por exemplo, nos obesos, crianças e naqueles muito manipulados previamente) nos quais não é possível se visualizar as veias superficiais por meio da ectoscopia. O eco-Doppler contribui na diminuição do tempo cirúrgico e as eventuais imperfeições técnicas (como acotovelamentos, torções, estreitamentos no local da sutura e formação de trombos) podem ser facilmente detectadas antes do término da cirurgia, por vezes dispensando o uso da angiografia peroperatória.

**Quadro 68.7** – Parâmetros para a criação do acesso vascular pelo eco-Doppler.

**Requisitos mínimos necessários para o sucesso do acesso vascular avaliados pelo eco-Doppler<sup>30,31</sup>**

**Venoso**

Ausência de estenose (traves de fibrose ou trombos)  
Comprimento da veia eferente 10-20cm  
Diâmetro da veia eferente > 2,5mm  
Profundidade da veia eferente < 6mm da superfície da pele  
Avaliar e anotar o número e os diâmetros dos ramos colaterais acessórios da veia eferente  
Veias centrais livres de obstruções

**Arterial**

Patência das artérias do membro superior e dos troncos supra-aórticos  
Ausência de estenose hemodinamicamente significativa (> 50%)  
Patência do arco palmar  
Artéria radial não dominante no punho  
Diâmetro da artéria radial > 2mm (AP) no antebraço (nota: o diâmetro < 1,6mm da radial cursa com maior taxa de falência)

**EFEITOS HEMODINÂMICOS LOCAIS NA FAV**

Uma FAV autóloga pode ser confeccionada com a anastomose arteriovenosa suturada de várias maneiras: 1. laterolateral, dita FAV em 4 alças, cujos componentes anatômicos são: artéria proximal, artéria distal, veia proximal e veia distal; 2. terminolateral, em 3 alças, com a implantação terminal da veia na face lateral da artéria, com ligadura da extremidade distal da veia (FAV preferencial por ser tecnicamente mais fácil e sofrer menos complicações); 3. terminoterminal, em 2 alças, na qual ambas as extremidades distais, da artéria e da veia, são ligadas (incomum).

No caso do enxerto AV haverá uma anastomose terminal da prótese com a parede lateral da artéria e outra com a parede lateral veia. Quanto à extensão da arteriotomia no local da anastomose, a medida padrão é que seja de uma vez e meia o calibre da artéria<sup>31</sup>.

A partir da criação da FAV ocorrem alterações hemodinâmicas imediatas que são diretamente dependentes do tamanho da fístula. Como o fluxo sanguíneo tende a seguir o curso de menor resistência, o fluxo na artéria proximal aumenta acentuadamente, em resposta à súbita diminuição na pressão de vazão, proporcionada pela fístula. Qualquer que seja o tipo de FAV, o fluxo é sempre anterógrado na artéria proximal, isto é, o fluxo se afasta do coração em direção ao circuito venoso, seguindo no sentido de menor resistência e de maior calibre, ou seja, em direção à veia eferente.

A veia eferente (ou veia proximal) recebe mais fluxo, com maior intensidade e velocidade, e a veia proximal se dilata. A artéria distal à fístula passa a receber sangue em menor volume e velocidade, como consequência a artéria distal se afila<sup>18,23</sup>. Em um primeiro momento, a coluna

de sangue fica muito elevada na veia proximal e conta com a competência valvular da veia distal para assegurar o sentido normal do retorno venoso. Todavia, com o passar do tempo a dilatação venosa (sobretudo nas FAVs maiores) propicia à insuficiência valvar, podendo provocar mudança do sentido do fluxo, inverso ao do retorno venoso, e gerar hipertensão nos capilares venosos do leito periférico<sup>19,31</sup>.

Recentemente, Ramacciotti *et al*<sup>32</sup> estudaram, em modelos caninos, o impacto do diâmetro da boca anastomótica da FAV comparando dois tamanhos (1,5 e 3 vezes o diâmetro da artéria de aferente) pela técnica laterolateral com a artéria femoral. Os autores verificaram que o aumento da extensão da boca anastomótica levou ao incremento do fluxo sanguíneo de 5,6 para 8,4 vezes o nível basal. O estudo concluiu que aumentar a extensão da anastomose acarreta aumento do fluxo total pela fístula e do fluxo venoso, sem alterar estatisticamente o roubo na artéria distal.

**AVALIAÇÃO CLÍNICA PÓS-OPERATÓRIA**

Antes da sessão de diálise, o exame do acesso vascular deve seguir a sequência semiótica estabelecida: inspeção, palpação e ausculta, observando as condições clínicas do membro e a intensidade do frêmito para a constatação da patência do acesso. A repercussão hemodinâmica sistêmica gerada pela confecção de um acesso vascular pode ser verificada através das manobras propedêuticas, descritas no quadro 68.8.

**Quadro 68.8** – Repercussão hemodinâmica das fístulas arteriovenosas – sinais clínicos.

**Sinal de Nicoladoni-Branham** – a compressão temporária de uma FAV gera diminuição na frequência do pulso (de pelo menos 5bpm) e bradicardia aguda, está relacionada não somente com a atividade vagal do coração, mas também com a resposta autonômica de inibição simpática periférica e aumento da sensibilidade dos barorreceptores arteriais<sup>33</sup>

**Sinal de Gunderman** – a oclusão da FAV por compressão aumenta a pressão arterial sistêmica, através dos mesmos mecanismos descritos acima

**Sinal de Henle-Coenen** – este sinal foi inicialmente descrito para avaliar a ruptura arterial no traumatismo antes do ato cirúrgico: ao proceder ao clampeamento da porção proximal da artéria seccionada se o enchimento da porção distal se mantiver presente indicaria evidência de circulação colateral adequada ou sinal de Henle-Coenen positivo<sup>34</sup>. Na prática clínica é um sinal semiológico que ajuda a avaliar a eficiência da circulação colateral distal na presença de uma oclusão por compressão temporária da artéria proximal à FAV

**TERMINOLOGIA**

**Estenose venosa** é definida como redução do lúmen de 50% do diâmetro venoso. De acordo com a localização, a estenose pode ser:

- **Justa-anastomótica:** é a obstrução imediatamente adjacente à anastomose.

- Proximal: definida como obstrução em qualquer lugar do corpo da veia do segmento pós-anastomótico até a porção inferior à veia central de escoamento.
- Central: estenose em qualquer ponto das veias centrais (subclávia, inominada e veia cava superior).

**Estenose arterial** – é definida como redução do diâmetro do lúmen em 50% ou mais que ocorre na artéria principal de alimentação da fístula.

**Ramo colateral acessório** – é definido como uma tributária que sai do ramo venoso principal, que mesmo sendo uma variante anatômica normal pode causar problemas com o desenvolvimento da FAV.

**Veia colateral** – é definida como uma veia superficial (não principal) que se desenvolve a partir da mudança na distribuição de pressão. Ela pode resultar de uma estenose ou de uma trombose a jusante.

## MATURAÇÃO DO ACESSO VASCULAR

Uma fístula madura é aquela capaz de efetuar a oferta dos fluxos necessários para a realização de uma hemodiálise adequada<sup>28</sup>. Na prática clínica, a maturação do acesso ocorre quando ele gera uma veia receptora desenvolvida, superficial, facilmente palpável, com frêmito intenso e uniforme, bem perceptível à palpação (e ausculta) e com diâmetro e extensão suficientes para permitir a introdução das duas agulhas de diálise<sup>35</sup>.

O tempo mínimo de maturação de um acesso vascular após a cirurgia deve ser 4 a 6 semanas para as FAVs autólogas e 2 semanas para os enxertos sintéticos.

Comumente o exame físico é capaz de avaliar a maturação, a estenose e a função do acesso vascular, com razoável segurança. Uma forte concordância entre o exame físico e a angiografia no diagnóstico da estenose venosa e na sua localização já foi demonstrada<sup>22,35,36</sup>.

## AVALIAÇÃO CLÍNICA E FALÊNCIA DO ACESSO VASCULAR

Uma função inadequada de FAV está relacionada com a limitação do fluxo sanguíneo (de entrada ou saída) ou com problemas para se puncionar o vaso. Numa velocidade da bomba de sangue durante a HD alcançar 500mL/min é necessário um fluxo na AV entre 1.000 e 1.200mL/min, para evitar a recirculação<sup>22</sup>. Em condições ideais, o débito cardíaco ajusta-se para permitir essas taxas de fluxo.

Um estudo prospectivo de FAV mostrou que a média do fluxo sanguíneo na artéria doadora de  $30 \pm 18$  mL/min no pré-operatório eleva-se para  $472 \pm 315$  mL/min após 24 horas da cirurgia e para  $861 \pm 565$  mL/min após uma semana da sua criação<sup>37</sup>. Outro estudo com FAVs radiocefálicas mostrou que o volume de fluxo obtido intraoperatório foi estatisticamente maior nas fístulas patentes quando comparado às FAVs que não funcionaram: no período intraoperatório de 230mL/min vs. 98 mL/min; após uma semana de 753mL/min vs. 228mL/min; e após 4 semanas de 915mL/min vs. 245mL/min. Nessa casuística o ponto de corte preditivo para FAV

falhar precocemente foi um fluxo intraoperatório de 120mL/min<sup>27,38</sup>. Rubbin *et al* não encontraram diferenças estatisticamente significativas nas taxas de volume de fluxo nas FAVs no 2º, 3º e 4º meses após a sua criação<sup>35</sup>.

As falências de funcionamento das FAVs podem ser classificadas em precoce ou tardia.

1. Falência precoce refere-se aos seguintes casos: a FAV não amadurece a ponto de ser utilizada ou a FAV mostra sinais de falência dentro dos primeiros três meses de uso.
2. Falência tardia ocorre após, ao menos, três meses de funcionamento bem-sucedido da FAV.

## FALÊNCIA PRECOCE DO ACESSO

As manifestações clínicas de falência precoce são: 1. imaturidade do acesso cujo fluxo é insuficiente para suportar a diálise; e 2. trombose do ramo. Mesmo nos casos dos pacientes com fístula trombosada, o tratamento imediato pode resultar no salvamento da FAV<sup>35</sup>.

As causas mais frequentes de falência precoce são:

- Problemas com o fluxo de entrada: estenose venosa justa-anastomótica.
- Problemas com o fluxo de saída: presença de ramos acessórios com desvio do curso do sangue. Ambas as anormalias podem ser facilmente diagnosticadas pelo exame físico.

Os problemas relacionados com o fluxo de entrada e com o fluxo de saída na FAV estão listados no quadro 68.9.

**Quadro 68.9** – Causas de falência precoce do acesso vascular.

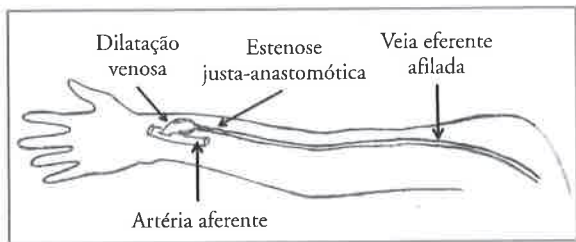
<b>1. Problemas com fluxo de entrada (diminuição no influxo)</b>
Anormalidades arteriais preexistentes
Alterações anatômicas (calibre)
Doença aterosclerótica obstrutiva
Anormalidades arteriais adquiridas
Estenose justa-anastomótica
<b>2. Problemas com o fluxo de saída (diminuição no efluxo)</b>
Anormalidades venosas preexistentes
Alterações anatômicas (calibre)
Obstrução venosa (trombos, traves fibróticas, estenose)
Ramos colaterais acessórios (desvio do fluxo)

### Estenose venosa justa-anastomótica

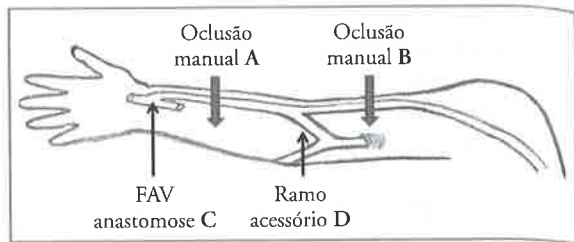
Para uma fístula se desenvolver e funcionar adequadamente, deve haver boa entrada e boa saída de sangue no circuito arteriovenoso. Anormalidades na artéria nutridora podem resultar na falência precoce do acesso vascular. As causas preexistentes que favorecem a estenose são: anatomia desfavorável (principalmente pelo calibre afilado da artéria nutridora) e doença ateromatosa obstrutiva. Como causa adquirida, a proliferação vascular com estenose justa-anastomótica<sup>22,24</sup> é a mais comum.

Na FAV autóloga, o local mais comum de estenose é no segmento venoso justa-anastomótico (Fig. 68.4). A etiologia desta lesão não está bem elucidada. Trata-se de





**Figura 68.4 – Exame físico na estenose justa-anastomótica:** um forte pulso está presente na anastomose, a intensidade do frêmito pode variar, mas geralmente diminui devido ao decréscimo da entrada do fluxo na veia eferente. Entre a anastomose e a obstrução, a fístula se dilata às vezes em proporções aneurismáticas. Acima do nível da obstrução o frêmito e o pulso ficam muito fracos ou desaparecem e a veia eferente diminui de calibre. A sensação palpatória da estenose pode ser percebida pela abrupta variação no tamanho da veia, primeiro palpa-se a proeminência e a seguir o declive súbito, que correspondem à dilatação e ao estreitamento venoso, respectivamente. Adaptado de Beathard<sup>26</sup>.



**Figura 68.5 – Exame físico na detecção de ramo colateral:** quando a fístula é ocluída manualmente no ponto A o frêmito desaparece na anastomose C. Subindo o nível da oclusão manual para além do ramo acessório D (neste caso representado pela veia cubital mediana) em direção ao ponto B, o frêmito continua a ser percebido na anastomose, pois o fluxo desvia da via preferencial, escoando através do ramo acessório. Adaptado Beathard<sup>26</sup>.

uma lesão ativamente proliferativa, que contribui para o desenvolvimento da hiperplasia intimal. A manipulação cirúrgica exagerada aumenta os riscos de a veia sofrer alongamento, dobras e rotações, além de aumentar o risco de lesão parietal com consequente comprometimento da circulação por perda do *vasa venosum*.

O exame físico é capaz de detectar a lesão estenótica por meio da palpação da veia no nível da anastomose. Quando ocorre estenose justa-anastomótica, o frêmito, que normalmente é contínuo, está presente apenas na sístole e um “pulso em arfete” (hiperpulsação) é percebido na anastomose<sup>22,24,39</sup>. Ao palpar a veia com o dedo, a partir da anastomose, percebe-se que o pulso desaparece abruptamente quando o local da estenose é encontrado. Acima deste nível o pulso é muito fraco (ou ausente) e a veia pouco desenvolvida.

#### Presença de ramos colaterais acessórios

O fluxo de saída é importante para o desenvolvimento da fístula. Em condições ideais, o leito de saída deve ser patente, ter baixa resistência e deve ser único. As principais causas, de anomalias de saída são: 1. veia efluente muito pequena; 2. presença de obstrução venosa no ramo principal (secundária aos resquícios de trombos ou traves de fibrose por flebite prévia, ou ainda devido à estenose decorrente de traumatismo ou cirurgia prévia); e 3. presença de ramos acessórios.

A veia receptora pode ter um ou vários ramos acessórios, que podem desviar o sangue do conduto principal, reduzindo o fluxo e a pressão sobre a parede da veia e prejudicando a expansão, dilatação e arterialização (maturação). Em muitos casos, isto não chega a ser um problema, pode até ser uma vantagem, criando sítios alternativos para as punções. No entanto, se o fluxo na veia receptora for inferior ao ideal, o ramo acessório pode ser o responsável pelo fracasso precoce da fístula. Os ramos acessórios podem ser identificados por meio da ectoscopia ou da palpação (Fig. 68.5).

O protocolo de avaliação semiótica da falência precoce do acesso vascular está listado no quadro 68.10.

#### OUTRAS CAUSAS DE FALÊNCIA PRECOCE

##### Isquemia

A ocorrência de isquemia é mais comum em pacientes com enxerto AV. Os sinais clínicos podem ser imediatos ou aparecem alguns dias após a cirurgia, pelo denominado “roubo isquêmico”. Os sintomas resultam da falha dos mecanismos compensatórios em preservar a circulação distal, criando uma área de insuficiência arterial e isquemia tecidual. As manifestações clínicas usuais são dor, claudicação do membro, palidez da mão, incapacidade de exercer atividades rotineiras. Os pulsos distais estão muito diminuídos ou ausentes e a manobra de compressão da fístula pode promover retorno dos pulsos e sensação de alívio da dor. Se não for realizada a revisão do acesso em tempo hábil, pode ocorrer neuropatia isquêmica, ulceração e até gangrena<sup>40</sup>.

##### Trombose

Nos acessos mais recentes, a trombose da FAV pode ser desencadeada pela hipotensão arterial sistêmica prolongada ou mesmo pela compressão exagerada na área de punção, após a retirada das agulhas de HD.

#### FALÊNCIA TARDIA DO ACESSO VASCULAR

A falência de acesso é denominada tardia quando ocorre após três meses da sua criação. Nestes casos, as principais causas são secundárias à estenose venosa e/ou lesões arteriais adquiridas. As principais manifestações clínicas encontradas são o aumento da pulsação e da pressão venosa e a diminuição do fluxo de sangue, prejudicando o desempenho da diálise. Este quadro pode evoluir para a trombose e perda do acesso. O exame físico tem papel fundamental na detecção dos problemas tardios do acesso vascular. As complicações de acesso tardias mais comuns são: estenose, trombose, isquemia, aneurisma e infecção.

Quadro 68.10 – Protocolo de investigação da falência precoce do acesso vascular por meio da anamnese e do exame físico.

### FALÊNCIA PRECOCE – PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

#### 1ª etapa: Informações básicas a respeito do acesso vascular

Quando foi criado o acesso?

Onde está localizado?

Qual o tipo de fistula?

O acesso já foi usado?

Caso afirmativo, já foram detectados problemas? Quais?

#### 2ª etapa: Exame físico – anastomose

Fístula macia, suave, facilmente compressível (normal)

Frêmito: indicador do fluxo de entrada

Corresponde ao sopro sistodiastólico, de forte intensidade

Pulso: indicador da resistência a jusante (no sentido do escoamento)

Corresponde ao sopro sistólico com perda do componente diastólico (devido ao aumento da resistência à vazão do fluxo)

Frêmito diminui de intensidade

Fístula com pulso forte, firme, de difícil compressão

O aumento da pulsatilidade é proporcional à gravidade da estenose (investigar estenose justa-anastomótica)

Se não houver nenhum pulso ou frêmito detectáveis é reconhecido como “perda” do acesso e a detecção da causa específica não será possível baseada somente no exame físico. O prognóstico para esse acesso é sombrio

#### 3ª etapa: Exame físico – corpo da fistula

Palpar o corpo da fistula desde a anastomose. Muitas vezes a fistula é palpável apenas na anastomose

FAV macia, compressível, com frêmito forte

A anastomose pulsátil, com queda do frêmito e com dilatação, seguida do corpo da fistula com calibre diminuído, com frêmito e pulso muito diminuídos, são indicativos de estenose justa-anastomótica

Presença de ramo acessório

#### 4ª etapa: Exame físico – verificando aumento

Com a manobra de oclusão manual a vários centímetros acima da anastomose o pulso deve tornar-se “hiperpulsátil”. O grau do aumento do pulso é diretamente proporcional à pressão do fluxo de entrada.

A quantificação do grau do aumento, embora muito subjetiva, é muito valiosa

Se o pulso aumenta muito pouco com a oclusão indica problemas com a entrada do fluxo, podendo corresponder à estenose grave na anastomose ou na artéria de alimentação ou em qualquer lugar no circuito arterial

A avaliação do pulso sem a manobra de oclusão reflete o estado do fluxo de saída

### Avaliação do influxo arterial

O teste clínico simples de compressão manual com oclusão da FAV promove normalmente o “aumento da pulsação” que traduz a entrada de um bom fluxo arterial. Quando o teste produz um pulso muito fraco, indica que o fluxo arterial é insuficiente, com provável obstrução a montante. Embora subjetivo, o teste de compressão é útil para se avaliar a força de entrada do fluxo arterial. Se houver oclusão, a FAV, que normalmente é macia e compressível, torna-se pulsátil e a força do pulso é diretamente proporcional à pressão do fluxo arterial. FAV com estenose de entrada comporta-se na circulação ex-

tracorporal com baixo fluxo de entrada (por baixa pressão no ramo arterial), produzindo recirculação do sangue entre as agulhas de punção arterial e venosa, e culmina com o colapso do ramo venoso. Esta situação é mais comumente observada nas FAVs autólogas<sup>41</sup>.

### Estenose venosa

A estenose venosa é ocasionada pela hiperplasia intimal, constituindo a causa mais comum de falência tardia de FAV. Nas FAVs autólogas e nos enxertos AV, a estenose pode ocorrer em qualquer ponto ao longo da veia receptora. Uma estenose na veia de escoamento causa um trajeto da fistula mais firme e com maior força pulsátil. O trajeto da fistula dilata-se antes da estenose, podendo assumir características aneurismáticas. À palpação: a veia dilata-se do ponto de estenose para baixo, aumentando sua força pulsátil; para cima, o calibre do vaso e o pulso diminuem acentuadamente. O teste de elevação do braço (Fig. 68.6) ajuda a localizar a obstrução. A estenose também pode desenvolver-se nas veias centrais, mesmo na ausência de uso progreço de cateteres.

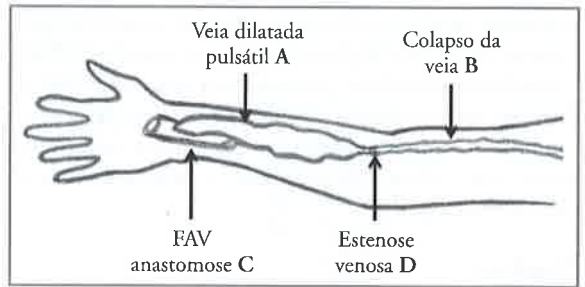


Figura 38.6 – Exame físico na detecção da estenose venosa como causa de falência tardia: na estenose venosa, a veia eferente A torna-se dilatada, firme, pulsátil, com frêmito diminuído e com sopro sistólico entre a anastomose C e o nível da obstrução D. Acima da estenose a veia diminui de calibre (mais ou menos dependendo da gravidade da obstrução). Com a manobra de elevação do membro, a veia B acima do nível da estenose irá colapsar, enquanto o segmento abaixo da estenose A permanecerá dilatado, devido ao impedimento à vazão do fluxo<sup>22</sup>.

Uma manobra semiológica simples pode ajudar no diagnóstico de estenose. A elevação do membro da FAV produz o colapso venoso somente no segmento acima do ponto de estenose, mas a veia permanece distendida no segmento anterior à estenose<sup>22,24,39</sup>. A presença de frêmito distal a uma área de pulsátil da FAV também pode indicar a localização da estenose na veia receptora. A estenose venosa nas FAVs autólogas é bem menos frequente do que nos enxertos AV. A estenose venosa costuma ocorrer nas zonas de bifurcação, nos locais das valvas venosas ou no ponto da anastomose venosa dos enxertos AV. É comum o desenvolvimento de veias colaterais quando há estenose venosa. Por vezes, um ramo acessório anteriormente não expressivo pode dilatar-se e tornar-se proeminente. Com o desenvolvimento da circulação colateral, as medidas de pressão e fluxo podem

não se alterar significativamente no local da estenose. Isto porque o sangue que entra na FAV e circula através das veias colaterais diminui a pressão sobre a área da obstrução. O diagnóstico precoce de estenose venosa é importante para viabilizar seu tratamento com procedimentos de resgate do acesso, com destaque para o emprego de balão endovascular, angioplastia ou mesmo a colocação de *stents*.

### Recirculação

Ocorre recirculação na hemodiálise quando a agulha aferente (arterial) puxa o sangue que acaba de ser devolvido ao paciente através da agulha eferente (venosa). Esse fenômeno ocorre quando o fluxo sanguíneo da FAV cai abaixo do fluxo da bomba de sangue, produzindo a inversão do fluxo de sangue entre as agulhas. A causa clássica de recirculação é a estenose de saída, que diminui o escoamento do fluxo através do acesso (independentemente do fluxo arterial de entrada). A recirculação de sangue nos casos de enxerto AV pode ser detectada através da manobra de oclusão de um ponto do ramo venoso situado entre as duas agulhas. Em condições normais, nenhuma mudança relevante deve ser detectada pelo monitor de HD no registro das pressões venosa e arterial. Quando há recirculação secundária a uma obstrução ao fluxo de saída (estenose venosa), a manobra de oclusão promove o aumento da pressão do retorno venoso, fazendo soar o alarme da máquina e a bomba de sangue para de funcionar<sup>22,24</sup>.

### Trombose

A trombose é o mecanismo mais comum de falha tardia na FAV. Quando não é resolvida a tempo, ela é responsável por mais de 80% das perdas de acesso vascular. A importância no diagnóstico precoce se deve à possibilidade da intervenção cirúrgica para salvar o acesso, principalmente se for realizada nas primeiras 48 horas. Em geral, a trombose está associada a algum tipo de lesão anatômica nas veias de escoamento, sendo bem menos comum a trombose que acomete o ramo arterial. Na maioria das vezes o diagnóstico é clínico, presumido pela queixa de dor, aparecimento do edema e desenvolvimento de circulação colateral no membro. Ao exame físico, o frêmito e o pulso desaparecem no trajeto da fístula e a veia eferente torna-se tensa e de difícil compressão. O ramo venoso não se esvazia com a manobra de elevação do membro e a veia não colapsa. Eventualmente, algum frêmito pode ser detectado no acesso autólogo trombosado devido à persistência do fluxo nas veias colaterais que se desenvolveram no local.

### Formação de aneurismas

O aumento do fluxo sanguíneo no circuito fistuloso gera uma pressão sobre a parede da veia receptora provocando dilatação difusa e tortuosidade do conduto. Quando ela se torna aneurismática é possível que haja a presença de uma estenose venosa a jusante. As localizações mais frequente do aneurisma são antes do ponto de estenose



Figura 68.7 – Paciente do sexo feminino, com vultuoso aneurisma de FAV, com 6 anos de tratamento hemodialítico.

e nos sítios das punções de repetição (semelhante ao pseudoaneurisma visto no enxerto AV). Como o aneurisma é facilmente reconhecido ao exame físico, o examinador deve estar atento à sua evolução (Fig. 68.7). Os sinais de agravamento se traduzem pelo adelgaçamento e escurecimento da pele (coloração vinhosa) que recobre a fístula, pela erosão cutânea e ulceração, indicando risco de ruptura e hemorragia. A intervenção cirúrgica está indicada nas complicações ou quando o tamanho da dilatação se estende de modo a limitar os locais de punção.

### Isquemia

O diagnóstico da síndrome de roubo isquêmico baseia-se na história clínica de parestesia, dor e claudicação do membro e um exame físico que pode revelar palidez cutânea, sinais de neuropatia isquêmica, rigidez da mão e ulceração. Na síndrome de roubo isquêmico o pulso radial costuma estar ausente, mas pode tornar-se palpável com a manobra de oclusão manual da FAV, o que também pode aliviar os sintomas. A temperatura da pele e os pulsos devem ser palpados e comparados com o lado contralateral. Nas FAVs autólogas, o roubo isquêmico é uma manifestação tardia, pois necessita do tempo de maturação para que haja dilatação da veia e roubo, em média de 165 dias após a cirurgia. Nas fases mais avançadas, a dor isquêmica em repouso, a perda tecidual e a gangrena são sintomas gravíssimos e a intervenção cirúrgica de urgência é obrigatória<sup>40</sup>.

### Infecção

O risco de infecção está relacionado com o tipo de acesso para a hemodiálise, sendo maior nos casos do uso de cateteres e nos enxertos AV<sup>41</sup>. A infecção na FAV autóloga é rara e representa cerca de um décimo da taxa de ocorrência de infecção nos enxertos AV<sup>42</sup>. A maioria das infecções é relacionada à celulite perivascular, que se apresenta como uma área localizada de calor, eritema,



edema e aumento da sensibilidade. Todavia, a gravidade do quadro pode ser intensificada em virtude do tipo do acesso, localização, duração da infecção, uso prévio de antibióticos e da resposta imunológica do paciente. As infecções associadas às alterações anatômicas causam maior morbidade, como nos casos do aneurisma, pseudoaneurisma, hematoma perienxerto ou abscessos provocados por agulha contaminada, que evoluem com tumefação e área de flutuação à palpação. Nos casos dos enxertos AV, a fase mais tardia pode estar associada a um sangramento peritubular e formação de um falso aneurisma, com posterior abscesso e ruptura da pele, causa de extravasamento crônico de secreção purulenta<sup>43</sup> (Figs. 68.8A e B). O tratamento, além da antibioticoterapia intensiva, requer a revisão do acesso que pode variar de uma simples drenagem cirúrgica à retirada total do enxerto com fechamento da fístula.

### Hipertensão venosa (HV)

Embora não costume ser uma causa de falência de FAV, a HV é uma complicação bastante incômoda para o paciente. Manifestações como dor espontânea ou aos movimentos da mão ou dedos, sensação de peso e cansaço, com alguma melhora após a elevação do membro são indicativas de HV. A HV pode ser secundária à dila-

tação venosa pela insuficiência valvar no membro da fístula ou ao aumento da resistência ao retorno venoso (comum nos casos de estenose em veia central, principalmente subclávia ou cava superior). Sinais de HV periférica são mais comuns na FAV com anastomose laterolateral (em 4 alças), mas também podem ocorrer na FAV terminolateral (em 3 alças) com presença de um ramo acessório calibroso. O ramo acessório desvia o sangue do cordão venoso da FAV e a intensidade dos sintomas é proporcional à intensidade do acometimento hemodinâmico. Quanto maior o orifício e quanto mais proximal for a FAV, maior será a intensidade das manifestações clínicas. Os sinais e sintomas de HV podem iniciar-se como um discreto edema e evoluir com edema persistente, hiperpigmentação da pele, dor em repouso sem atenuação notória após a elevação do membro, coloração cutânea cianótica e até ulceração (Fig. 68.9). O



**Figura 68.8** – A e B) Paciente do sexo feminino, 29 anos, com história de lúpus eritematoso sistêmico e insuficiência renal em estágio terminal. Foi realizado acesso vascular para hemodiálise com prótese reta de PTFE entre a artéria braquial e a veia axilar. Evoluiu com coleção e abscesso perianastomótico e infecção da prótese. Posteriormente com trombose da veia subclávia, edema vultuoso, cianose fixa, lesão bolhosa descamativa e síndrome de compartimento.

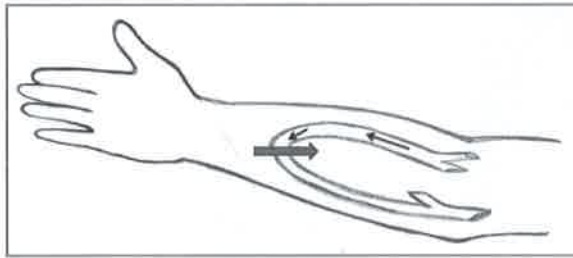


**Figura 68.9** – Quadro evolutivo de paciente com hipertensão venosa na FAV. Manifestação inicial com dor, edema e hiperpigmentação, que evoluiu com lesões ulceradas e infecção secundária.

exame físico pode revelar circulação colateral venosa desenvolvida no hemitórax e na região supraclavicular, com presença de sopro, devido à estenose em veia central. De acordo com a causa da HV, a ligadura da veia distal na FAV em 4 alças ou a ligadura do ramo acessório na FAV de 3 alças ou o tratamento da estenose com a angioplastia da veia central melhoram as manifestações clínicas da HV.

### EXAME CLÍNICO DOS ENXERTOS AV

No exame de enxertos arteriovenosos, a direção do fluxo do sangue pode ser facilmente determinada através de manobras de oclusão digital do enxerto (Fig. 68.10). O aumento das pressões venosas durante a hemodiálise, a redução do frêmito sobre o acesso, a presença de hematoma, pseudoaneurisma, edema, isquemia ou infecção podem compor evidências de falência do acesso e devem ser investigadas com eco-Doppler.



**Figura 68.10** – Exame físico na detecção da direção do fluxo no enxerto arteriovenoso. Esta figura exemplifica um enxerto em alça entre a artéria braquial e a veia basilíca. Com a manobra de oclusão manual do enxerto (seta) a porção proximal ao nível da oclusão – artéria de alimentação – aumentará a intensidade do pulso, enquanto distalmente a este nível – porção venosa – cessará o pulso<sup>23</sup>.

### ECOGRAFIA VASCULAR PÓS-OPERATÓRIA

Após a criação de FAV, as alterações hemodinâmicas encontradas pelo eco-Doppler no respectivo membro são: 1. aumento da intensidade, da velocidade, da pressão e do volume de fluxo de sangue no trajeto da fístula; 2. mudança no padrão do fluxo, passando a ocorrer um sopro sistodiastólico com reforço sistólico; e 3. grau variado de dilatação, alongamento e tortuosidade na artéria doadora e na veia receptora, com pressão de cisalhamento nas paredes vasculares. Estas alterações são diretamente relacionadas ao tamanho do orifício de anastomose da FAV e das resistências hemodinâmicas. De acordo com os padrões hemodinâmicos apresentados, as FAVs podem ser classificadas em:

1. FAVs grandes ou de alto débito e de baixa resistência.
2. FAVs pequenas ou de baixo débito e de alta resistência.

Em consequência da anastomose AV, o fluxo da artéria proximal passa a escoar por um leito de baixa resistência, provocando queda da pressão, dilatação e alongamento dos vasos proximais envolvidos (tanto da

artéria, quanto da veia). A veia passa a apresentar um frêmito, que pode ser sentido em toda sua extensão. Com o tempo, o aumento do volume de fluxo sanguíneo provoca espessamento da parede da veia e sua dilatação, no processo denominado de maturação da FAV. O leito arterial distal à anastomose perde pressão e fluxo, que leva ao afilamento e a redução das curvaturas dos vasos. O suprimento arterial do leito capilar distal vai depender da rede de vasos e da magnitude do débito da fístula. Sinais clínicos de inversão do fluxo de sangue poderão indicar a presença de roubo circulatório e isquemia<sup>28</sup>.

O protocolo de avaliação do acesso vascular com o eco-Doppler está listado no quadro 68.11. Além de prover informações anatômicas e funcionais, o eco-Doppler é capaz de fornecer detalhes sobre o desempenho do acesso vascular e suas eventuais complicações.

**Quadro 68.11** – Eco-Doppler colorido na vigilância do acesso vascular.

**Fluxo arterial** – estado das artérias desde as artérias subclávia, axilar, braquial, ulnar e radial, documentando a presença de aterosclerose. Artéria aferente de alimentação deverá ser investigada, com especial atenção para a boca anastomótica, documentando a VSP. Avaliação da artéria distal para verificação de roubo

**Patência das veias centrais** – avaliação do escoamento das veias inominadas, subclávias, nos segmentos supra e infraclaviculares, e axilares, avaliando formato das ondas de fluxo

**Vigilância do conduto receptor (veia ou enxerto)** – exibir a anastomose, identificando a artéria e a veia envolvidas (ou prótese). Medir o diâmetro da anastomose (que deve medir entre 4 e 5mm) e registrar a VSP local. Percorrer o conduto e avaliar o fluxo eferente ao longo de todo o curso fistuloso, procurando por evidências de estenose venosa (especialmente nos locais das valvas), ramo acessório (no caso da fístula autóloga) e trombose

**Próteses** – identificar a anastomose arterial e registrar a VSP. Examinar todos os segmentos verificando a patência, a análise espectral e documentando os locais de trombos ou obstruções. Avaliar a anastomose venosa com especial interesse, procurar por possíveis estenoses e registrar a VSP

A avaliação do ramo arterial de entrada com eco-Doppler fornece dados concretos sobre: 1. patência; 2. diâmetros; 3. presença de estenose; 4. dilatação (se segmentar ou difusa); 5. hiperplasia intimal (Fig. 68.11); 6. coleções perianastomóticas ou perienxerto; e 7. avaliação da anastomose identificando possíveis acotovelamentos ou torções (sobretudo no uso de prótese).

A avaliação com eco-Doppler do ramo venoso eferente da FAV (antebraço ou braço) informa: 1. possíveis causas de edema; 2. trombose; 3. estenose no corpo da veia (ou da prótese); 4. dilatações; 5. estenoses; 6. traves fibróticas; 7. hiperplasia intimal; 8. pseudoaneurisma; 9. ramos colaterais; 10. sinais de coleções; e 11. hematomas. A avaliação por eco-Doppler das veias centrais fornece a patência e o escoamento do fluxo sanguíneo, identificando a presença de estenose ou trombo.



Figura 68.11 – O eco-Doppler é capaz de prover informações a respeito do tipo de acesso vascular e do estado da boca anastomótica – neste caso, trata-se de fístula autóloga braquiobasilíca (A) com sinais de hiperplasia intimal, não obstrutiva, na anastomose, e que se estende notadamente para a veia eferente. B) Corte transverso na identificação da hiperplasia.

Na anastomose da artéria aferente, o eco-Doppler permite calcular: 1. as velocidades do fluxo através da análise da velocidade sistólica de pico (VSP), que tipicamente variam entre 100 e 400cm/s; 2. a velocidade diastólica final (VDF entre 60 e 200cm/s); e 3. o gradiente de velocidade, que deve ser inferior a 3. O quadro 68.12 contém os critérios diagnósticos numéricos para se quantificar uma estenose maior que 50% do lúmen<sup>44</sup>.

Na irrigação da mão, a da artéria distal à anastomose costuma mostrar fluxo de baixa amplitude e velocidade reduzida e a presença de um componente reverso da onda indica roubo vascular.

Quadro 68.12 – Critérios do eco-Doppler para o diagnóstico de estenose significativa no acesso vascular.

<b>Critério anatômico</b>
Redução da área ou do diâmetro do vaso ao modo B (escala de cinza) $\geq 50\%$
<b>Critério hemodinâmico</b>
VSP $\geq 400\text{cm/s}$
Gradiente de velocidade $\geq 3$

## MEDIDAS DE VOLUME DE FLUXO PARA A ANÁLISE DA MATURAÇÃO

Baseado na regra dos 6, o eco-Doppler fornece critérios objetivos<sup>18</sup> para a avaliação da adequação e da maturação do acesso vascular:

1. A veia receptora deve medir no mínimo 6cm de extensão.
2. O acesso não deve estar a mais de 6mm abaixo da superfície da pele (para facilitar a punção).
3. O fluxo sanguíneo mínimo deve ser de 600mL/min.
4. O diâmetro mínimo do ramo da fístula deve ser de 6mm.

O fluxo de sangue médio na artéria braquial, que é de 85mL/min, pode multiplicar-se mais de 10 vezes com a abertura de uma FAV. As medidas intraoperatórias, imediatamente após a criação da FAV, mostram um fluxo médio de 300mL/min nas FAVS radiocefálicas. Para as FAVS de artéria braquial ou femoral este fluxo está em torno de 700 a 1.000mL/min<sup>45</sup>. Essas medidas não refletem o volume de fluxo real, devido ao espasmo arterial que acontece durante o ato cirúrgico. Após as primeiras semanas, o fluxo da inicial da FAV aumenta de 50-100%<sup>46</sup>.

O cálculo do volume de fluxo pelo eco-Doppler informa o seu débito e ajuda a determinar o grau de maturidade da fístula. Uma fístula com fluxo reduzido e com baixo débito é insuficiente para ser utilizada para a terapia hemodialítica. Já uma fístula com alto débito pode promover sobrecarga cardíaca. O fluxo esperado para as fístulas maduras fica entre 800 e 1.200mL/min.

A falência do acesso pode ser presumida pelo eco-Doppler, a partir dos cálculos de volume de fluxo, mas não pelas medidas de velocidade. Por consenso, o ponto de corte de 500 mL/min é considerado valor limite. Um volume de fluxo inferior caracteriza uma FAV de baixo débito e é indicativo de falência iminente<sup>47</sup>. A equação de cálculo do volume de fluxo baseia-se na relação entre os fluxos, velocidade média integrada no tempo e no espaço, diâmetro da luz do vaso e sua área transversal (no local em que a velocidade é medida). A velocidade integrada no tempo é medida ao longo de 2-3 ciclos cardíacos, partindo-se do pressuposto de um fluxo laminar em um conduto circular<sup>46</sup>. A imprecisão da medida do volume de fluxo pelo método deve-se ao fato de a equação ser baseada no diâmetro do vaso e nas medidas de velocidade. A veia eferente não é tubular nem uniforme; contrariamente, tende a ser dilatada e tortuosa, com parede delgada, facilmente compressível, além de possuir valvas venosas e todos esses fatores geram dificuldades para uma medida precisa do seu diâmetro<sup>18,28</sup>. As artérias tendem a ser mais retilíneas, com um diâmetro mais uniforme, e são menos vulneráveis à compressão pelo transdutor e por isso o cálculo arterial é mais confiável.

## SINAIS DE IMATURIDADE DO ACESSO VASCULAR

O estudo com o eco-Doppler é capaz de identificar a maioria das causas de imaturidade do acesso vascular. Os



sinais de imaturidade da FAV estão listados no quadro 68.13, cujas causas mais comuns são: 1. presença de ramos colaterais acessórios; 2. estenose no ramo eferente; 3. obstrução venosa central (estenose ou trombose); e 4. estenose justa-anastomótica.

### MONITORAMENTO A LONGO PRAZO

Após o período de maturação, o acesso vascular deve ser monitorado rotineiramente, com avaliações clínicas repetidas, a cada vez que o paciente realizar hemodiálise. Pelo eco-Doppler, os pacientes que apresentarem FAV com um volume de fluxo inferior a 600mL/min, ou com volume de fluxo de 1.000mL/min que caia 25% ou mais em 4 meses, devem ser investigados para a determinação da causa do baixo fluxo. De acordo com as recomendações do K/DOQI, as principais indicações para a investigação do acesso com eco-Doppler, no monitoramento e na vigilância a longo prazo, estão listadas no quadro 68.14.

### CONCLUSÃO

A causa mais comum de disfunção do acesso vascular é a estenose justa-anastomótica, que pode ser facilmente identificada pelo eco-Doppler. O exame clínico e o eco-Doppler devem rastrear toda a extensão do corpo da fistula à procura de anormalidades. As estenoses podem ocorrer em qualquer ponto do trajeto venoso, principalmente: 1. nas valvas; 2. nos locais de punção; 3. nos locais de curvatura mais acentuada onde a basílica (transposta) se aprofunda para entrar na veia braquial; 4. no local onde a cefálica deságua na veia subclávia; e 5. nas veias centrais de escoamento.

Quadro 68.13 – Sinais de imaturidade do acesso vascular.

#### Critérios diagnósticos pelo eco-Doppler

Diâmetros do conduto eferente < 4mm  
Volume de fluxo estimado < 500mL/min

#### Defeitos remediáveis

Ramos colaterais acessórios  
Estenose na artéria de influxo  
Estenose na veia de efluxo  
Estenose em veia central  
Profundidade > 6mm da veia eferente com relação à pele

Quadro 68.14 – Indicações para investigação do acesso vascular com eco-Doppler.

- Mudança no comportamento do fluxo e redução do frêmito palpado sobre o acesso
- Dificuldade de punção
- Sangramento prolongado (o aumento da pressão na fistula prolonga o tempo para estancar o sangramento no local após a retirada das agulhas)
- Aumento do tempo da diálise
- Edema no membro superior ipsilateral
- Alteração nas medidas de pressão venosa dialítica derivada ou medida diretamente
- Alterações de fluxo intra-acesso
- Recirculação
- Pressão estática direta ou derivada

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K, Hurwich BJ. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966; 275: 1089-1092.
2. National Center for Health Statistics. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, USA ##, 2011. <http://www.cdc.gov/nchs/> (acessado em novembro 2011).
3. Gibson KD, Gillen DL, Caps MT *et al.* Vascular access survival and incidence of revisions: a comparison of prosthetic grafts, simple autogenous fistulas, and venous transposition fistulas from the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Study. *J Vasc Surg* 2001; 34: 694-700.
4. Besarab A, Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(Suppl 1): S176-S247.
5. Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM *et al.* Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2002; 61: 305-316.
6. Schwab SJ, Harrington JT, Singh A *et al.* Vascular access for hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 2078-2090.
7. Young EW, Dykstra DM, Goodkin DA. Hemodialysis vascular access preferences and outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 2002; 61: 2266-2277.
8. NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines for vascular access. Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S137-S181.
9. Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative – KDOQI. Clinical Practice guideline for vascular access 2006 update. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(Suppl 1): S176-S280.
10. National Kidney Foundation: NKF K/DOQI Guidelines: Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations. 2006 Disponível ## [http://www.kidney.org/professionals/Kdoqi/guideline\\_upHD\\_PD\\_VA/va\\_guide1.htm](http://www.kidney.org/professionals/Kdoqi/guideline_upHD_PD_VA/va_guide1.htm). (acessado em novembro 2011).
11. Macsata RA, Sidawy AN. Hemodialysis access: general considerations. In Cronenwett JL, Johnston W (eds). *Rutherford's Vascular Surgery*, 7<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2010, pp 1104-1114.
12. Sidawy AN, Weiswasser JM. Strategies of arteriovenous dialysis access. In Cronenwett JL, Johnston W (eds). *Rutherford's Vascular Surgery*, 6<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2005, pp 1670-1676.
13. Pitta GBB, Castro AA, Burihan E (eds). *Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado*. Maceió: LAVA; 2003. Disponível ## URL: <http://www.lava.med.br/livro16/05/2003> (acessado em novembro de 2011).
14. Mendelssohn DC. Coping with the CKD epidemic: the promise of multidisciplinary team-based care. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 1): S137-S181.
15. Rayner HC, Besarab A, Brown WW *et al.* Vascular access results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): performance against Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(5 Suppl 2): 22-26.
16. Silva MB Jr, Hobson RW, Pappas PJA. Strategy for increasing use of autogenous hemodialysis access procedures: impact of preoperative noninvasive evaluation. *J Vasc Surg* 1998; 27(2): 302-308.
17. Caramori J, Martin LC. Acessos vasculares para hemodiálise. In Maffei FHA (ed). *Doenças Vasculares Periféricas*, 4<sup>a</sup> ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2008, pp 1936-1948.
18. Kohler TR, Bridget AM. Procedimentos de acesso para diálise. In Zieler E (ed). *Strandness Ecodoppler nas Doenças Vasculares*, 4<sup>a</sup> ed. Di Livros: Rio de Janeiro, 2011, pp 441-473.
19. Jarvis MA, Jarvis CL, Jones PR, Spyt TJ. Reliability of Allen's test in selection of patients for radial artery harvest. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1362-1365.
20. Kamiński RW, Barnes RW. Critique of the Allen test for continuity of the palmar arch assessed by doppler ultrasound. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 142: 861-864.
21. Zaccard M, Mokadam N. Avaliação da artéria radial antes da operação de by-pass arterial coronariano. In Zieler E (ed). *Strand-*

- ness *Ecodoppler nas Doenças Vasculares*, 4ª ed. Di Livros: Rio de Janeiro, 2011, pp 475-488.
22. Physical Examination of Dialysis Vascular Access – Fistula First National Vascular Access Improvement Initiative. The End Stage Renal Disease Network of Texas, Inc (#14) <http://www.esrdnetwork.org/Disponível> em Nov 2003. Acessado em novembro 2011.
  23. Pereira CE. Análise das fistulas arteriovenosas para hemodiálise. In Engelhorn CA (ed). *Guia Prático de Ultrassonografia Vascular*, 2ª ed. Di Livros: Rio de Janeiro, 2011, pp 129-135.
  24. A Practitioner's Resource Guide to Hemodialysis Arteriovenous Fistulas – Fistula First National Vascular Access Improvement Initiative. The End Stage Renal Disease Network of Texas, Inc (#14) <http://www.esrdnetwork.org/Disponível> em Dec 2003. Acessado em novembro 2011.
  25. Beathard GA. Physical examination of the dialysis vascular access. *Semin Dial* 1998; 11: 231-236.
  26. Beathard GA. An algorithm for the physical examination of early fistula failure. *Semin Dial* 2005; 18: 331-335.
  27. Wong V, Ward R, Taylor J *et al*. Factors associated with early failure of arteriovenous fistulae for haemodialysis access. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 207-213.
  28. Wellen J. Ultrassonografia no acesso vascular. In Wilson SE (ed). *Acesso Vascular Princípio e Prática*. 5ª ed. Di Livros: Rio de Janeiro, 2012, pp 291-301.
  29. Pereira CE. Análise das fistulas arteriovenosas para hemodiálise. In Engelhorn CA (ed). *Guia Prático de Ultrassonografia Vascular*. 2ª ed. Di Livros: Rio de Janeiro, 2011, pp 129-135.
  30. Robbin ML, Gallichio MH, Deierhoi MH *et al*. US vascular mapping before hemodialysis access placement. *Radiology* 2000; 217: 83-88.
  31. Frankini AD, Erling N. Fístulas arteriovenosas para hemodiálise. In Brito CJ (ed). *Cirurgia Vascular – Cirurgia Endovascular – Angiologia*, 2ª ed. Revinter: Rio de Janeiro, 2008, pp 921-940.
  32. Ramacciotti E, Galego SJ, Gomes M *et al*. Fistula size and hemodynamics: an experimental model in canine femoral arteriovenous fistulas. *J Vasc Access* 2007; 8: 33-43.
  33. Velez-Roa S, Neubauer J, Wissing M *et al*. Acute arterio-venous fistula occlusion decreases sympathetic activity and improves baroreflex control in kidney transplanted patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1606-1612.
  34. Pemberton JDJ, McCaughan JM. Traumatic lesions of arteries, indications for therapeutic ligation of veins. *Ann Surg* 1932; 96: 1103-1116.
  35. Robbin ML, Chamberlain NE, Lockhart ME *et al*. Hemodialysis arteriovenous fistula maturity: US evaluation. *Radiology* 2002; 225: 59-64.
  36. Asif A, Leon C, Orozco VLC *et al*. Accuracy of physical examination in the detection of arteriovenous fistula stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1191-1194.
  37. Yerdel MA, Kesenci M, Yazicioglu KM *et al*. Effect of haemodynamic variables on surgically created arteriovenous fistula flow. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1684-1688.
  38. Saucy F, Haesler E, Haller C *et al*. Is intra-operative blood flow predictive for early failure of radiocephalic arteriovenous fistula? *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 862-867.
  39. Beathard GA, Arnold P, Jackson J, Litchfield T. Aggressive treatment of early fistula failure. Physician Operators Forum of RMS Lifeline. *Kidney Int* 2003; 64: 1487-1494.
  40. Sidawy AN, Gray R, Besarab A *et al*. Recommended standards for reports dealing with arteriovenous hemodialysis accesses. *J Vasc Surg* 2002; 35: 603-610.
  41. Leon C, Asif A. Physical examination of arteriovenous fistulae by a renal fellow: does it compare favorably to an experienced interventionalist? *Semin Dial* 2008; 6: 557-560.
  42. Lazarides MK, Stamos DN, Kopadis G *et al*. Onset of arterial 'steal' following proximal angioaccess: immediate and delayed types. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2387-2390.
  43. Ready AR. Infecção em procedimentos de acesso vascular. In Wilson SE (ed). *Acesso Vascular Princípio e Prática*. 5ª ed. Di Livros: Rio de Janeiro, 2012, pp 233-243.
  44. Finlay DE, Longley DG, Foshager MC, Letourneau JG. Duplex and color Doppler sonography of hemodialysis arteriovenous fistulas and grafts. *Radiographics* 1993; 13: 983-989.
  45. Johnson CP, Zhu YR, Matt C *et al*. Prognostic value of intraoperative blood flow measurements in vascular access surgery. *Surgery* 1998; 124: 729-737; discussion 737-738.
  46. Lin CH, Chua CH, Chiang SS *et al*. Correlation of intraoperative blood flow measurement with autogenous arteriovenous fistula outcome. *J Vasc Surg* 2008; 48: 167-172. Epub 2008 May 23.
  47. Singh P, Robbin ML, Lockhart ME, Allon M. Clinically immature arteriovenous hemodialysis fistulas: effect of US on salvage. *Radiology* 2008; 246: 299-305.

# ESTRATÉGIAS PARA A REDUÇÃO DA CARGA DE GLICOSE EM DIÁLISE PERITONEAL

Thyago Proença de Moraes

Dirceu Reis da Silva

Roberto Pecoits Filho



## INTRODUÇÃO

A diálise peritoneal (DP) é reconhecida como uma forma de terapia substitutiva de função renal equivalente à hemodiálise, utilizada em aproximadamente 10% da população dialítica mundial. Com a evolução nos sistemas de conexão e de novos cateteres a partir da década de 1980, houve uma redução significativa na ocorrência de peritonites, a principal complicação do tratamento de DP. Em paralelo com a introdução da DP automatizada, do entendimento da dose de diálise adequada para a obtenção dos melhores resultados clínicos e da definição dos alvos para o manejo de complicações como a anemia e os distúrbios do metabolismo mineral, os resultados do tratamento dialítico em DP atingiram patamares considerados adequados para o tratamento de uma doença que afeta um órgão vital. Por outro lado, as taxas de morbimortalidade de pacientes em diálise peritoneal permanece ao redor de 15% ao ano, estabelecendo a necessidade de definição de novos alvos que reduzam este risco residual. Neste contexto, surgem oportunidades de redução nas complicações decorrentes do uso da glicose como agente osmótico em DP, dado que estas soluções causam impacto metabólico consequente da reabsorção intensa de glicose para a circulação, além de uma limitação inerente na geração de ultrafiltração sustentada em alguns grupos de pacientes em DP. Neste artigo, abordamos o impacto das soluções de DP com base na glicose em alterações estruturais e funcionais da membrana

peritoneal, suas consequências metabólicas e as estratégias que podem ser utilizadas para reduzir a carga de glicose em DP.

## IMPACTO DA GLICOSE NA MEMBRANA PERITONEAL E SUAS CONSEQUÊNCIAS METABÓLICAS

A glicose é o agente osmótico mais utilizado em DP, com apresentações que vão de 1,5 a 4,25%. Entretanto, é um agente que possui baixo coeficiente de reflexão, isto é, difunde-se com facilidade da cavidade peritoneal para a circulação levando a uma redução progressiva de seu poder gerador de gradiente osmótico. As consequências vão de uma redução progressiva na capacidade de ultrafiltração a importantes distúrbios metabólicos decorrentes da absorção da glicose como hiperglicemia, hiperinsulinemia, resistência insulínica<sup>1</sup>, dislipidemia<sup>2</sup> e aumento de massa gorda<sup>3</sup>. A absorção de glicose pela membrana peritoneal pode ultrapassar 400g ao dia, especialmente em pacientes com características de alto transporte peritoneal de pequenos solutos. Bergström *et al* estimaram que por volta de 20% da energia diária ingerida por um paciente em DP deriva da glicose do dialisato<sup>4</sup>. E embora alguns autores destaquem um potencial benefício calórico proporcionado por essa carga diária de glicose, particularmente em pacientes desnutridos, suas desvantagens são reconhecidamente maiores que os benefícios<sup>5</sup>. A prevalência de hiperglicemia *de novo* em indivíduos



não diabéticos que iniciam DP pode ultrapassar 20% e a cada aumento de 10mg/dL da glicemia de jejum a mortalidade foi 16% maior em 252 indivíduos não diabéticos em DP<sup>6</sup>.

Adicionalmente a este impacto metabólico, a alta concentração de glicose associada ao baixo pH, alta osmolaridade e a presença de produtos da degradação da glicose e da glicação avançada (decorrentes do processo de esterilização da solução) induzem alterações histológicas e funcionais na membrana peritoneal. Estes estímulos induzem processos de reação celular e tecidual, como o aumento da síntese do fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e fator de crescimento do tecido conjuntivo pelas células mesoteliais, o dano citotóxico e respostas pró-inflamatórias aos GDPs com produção de fator de crescimento endotelial vascular, angiogênese e consequente aumento da permeabilidade vascular<sup>7</sup>, assim como interferem com a reparação do mesotélio e induzem a apoptose de células mesoteliais *in vitro*<sup>8</sup>. Mais recentemente, a indução pelas soluções de diálise peritoneal do processo de transformação epitélio-mesenquimal, no qual as células mesoteliais se transformam em fibroblastos infiltrantes no tecido peritoneal, foi reconhecido como um evento biológico central nas alterações peritoneais induzidas pela exposição às soluções de DP. Finalmente, a bioincompatibilidade da solução de glicose reduz os mecanismos de defesa da membrana peritoneal através da diminuição da fagocitose e sua atividade bactericida<sup>9</sup>.

### ESTRATÉGIAS PARA A REDUÇÃO DA CARGA DE GLICOSE NÃO RELACIONADAS À PRESCRIÇÃO DA DP

As alterações estruturais que ocorrem como consequências dos fenômenos descritos anteriormente induzem alterações funcionais da membrana peritoneal, sendo o aumento do transporte peritoneal de pequenos solutos o achado mais comum. A consequência clínica mais imediata desta alteração funcional é a redução progressiva da capacidade de ultrafiltração com dificuldade no controle volêmico de pacientes em DP, especialmente naqueles com redução significativa da diurese residual. A alta prevalência da sobrecarga de volume em DP aumenta com o tempo de terapia. Isso ocorre devido a dois fatores principais, a redução do volume de diurese residual e a inflamação da membrana peritoneal que contribui para que quase 40% dos pacientes evoluam com falência de ultrafiltração (UF) em 5 anos<sup>10</sup>. Dessa maneira, podemos usar estratégias clínicas conservadoras que reduzam de forma preventiva a necessidade do uso de soluções hipertônicas para combater a hipervolemia:

- A primeira e mais simples, mas nem por isso a mais fácil, é conscientizar o paciente sobre a necessidade de controle da ingestão de sódio e líquidos. Reforçar que sódio não é sinônimo de sal, mas que diversos produtos alimentares têm alta concentração desse íon sem ter necessariamente um gosto salgado. A presença de uma equipe multidisciplinar com nutricionistas é fundamental nessa abordagem.

- Otimização do uso e da dose de diurético – embora o volume urinário não tenha efeito no *clearance* renal residual, ele aumenta o volume urinário e a excreção de sódio<sup>11</sup>. As diretrizes recém-publicadas pela Sociedade Canadense de Nefrologia sugerem uma dose de 250mg/dia de furosemida<sup>12</sup>.
- Preservação da função renal residual – existem dois estudos clínicos que sugerem que o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) preservam o *clearance* renal residual, independente do seu efeito sobre a pressão arterial<sup>13,14</sup>. Também não custa lembrar que devemos evitar o uso de substâncias sabidamente nefrotóxicas.
- Diálise peritoneal ambulatorial contínua – especialmente para pacientes pequenos e com Kt/V maior ou igual a 1,7, é possível utilizarmos prescrições pouco habituais como 3 trocas ao dia para diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD)<sup>12</sup>.
- Diálise peritoneal automatizada – aqui temos a opção de manter o paciente com a cavidade seca durante o dia (cuidado com a adequacidade nesses doentes) ou com uma drenagem no meio do dia que permitiria 6 a 8 horas de cavidade seca diariamente.

Recentemente uma abordagem interessante e inovadora na prescrição de diálise peritoneal automática (APD) mostrou que com o mesmo volume total e tempo de terapia, mas com volumes de infusão e tempo de permanência diferentes durante uma sessão, pode melhorar tanto a UF quanto a remoção de solutos<sup>15</sup>.

### SOLUÇÕES ALTERNATIVAS À GLICOSE

A substituição da glicose por agentes osmóticos alternativos é uma opção importante para reduzir a exposição da membrana peritoneal a altas concentrações de glicose. Atualmente existem duas soluções disponíveis no mercado mundial com agentes osmóticos alternativos à glicose: um polímero da glicose (icodextrina) e uma solução à base de aminoácidos. Somente a primeira está disponível comercialmente no Brasil. As primeiras publicações com essas substâncias surgiram em meados da década de 1990 e a seguir discutiremos sobre cada uma delas, suas características gerais, seu impacto na remoção de fluidos e no controle dos distúrbios do metabolismo de carboidratos.

#### SOLUÇÕES À BASE DE ICODEXTRINA

A icodextrina é um polímero da glicose (1,4-alfaglicopiranosose) de alto peso molecular, solúvel em água e obtida através da hidrólise do amido de milho. Sua estrutura assemelha-se à estrutura do glicogênio, diferindo dele pelo menor número de ramificações laterais. A molécula da icodextrina tem uma difusão através do endotélio do capilar peritoneal muito limitada devido seu tamanho. Assim, mesmo após a solução permanecer na cavidade peritoneal por períodos de até 12 a 15 horas, a concentração da icodextrina no dialisato mantém-se suficientemente alta para a obtenção de uma boa ultrafiltração.

E foi a dificuldade em se obter uma ultrafiltração adequada que serviu como estímulo inicial para o desenvolvimento da icodextrina. De fato, a obtenção de um balanço hídrico adequado com as soluções tradicionais de glicose é difícil, especialmente em indivíduos com perfil de alto transporte peritoneal. E ao compararmos a taxa de ultrafiltração com diferentes soluções de glicose com a icodextrina podemos notar claramente essas diferenças (Fig. 69.1). O padrão linear de remoção de líquido obtido com a icodextrina mostra que, para trocas de curta permanência, a icodextrina não é uma boa opção, pois a UF obtida é pequena; porém, em permanências mais longas os resultados obtidos são excelentes, com uma UF igual ou melhor que uma solução de glicose a 4,25% e sem expor o peritônio à glicose.

### Impacto da icodextrina nos distúrbios metabólicos em DP

A substituição da glicose da longa permanência pela icodextrina tem impacto significativo também na melhora dos distúrbios do metabolismo de lipídios e carboidratos. A mesma substituição da glicose por icodextrina na troca noturna foi utilizada em um estudo com 179 pacientes em CAPD. Seis meses depois, observamos redução significativa nos níveis de colesterol total e LDL-colesterol, principalmente nos pacientes que apresentavam hipercolesterolemia de base. Complementar a esses estudos, Chon *et al* eram com o uso da bioimpedância elétrica em 75 de 183 pacientes, trouxeram a informação adicional que o ganho de massa gordurosa é maior nos pacientes incidentes em DP que utilizam somente glicose em sua prescrição<sup>16</sup>.

Biomarcadores do metabolismo de carboidratos como a glicemia de jejum, a hemoglobina glicosilada e a resistência insulínica têm sido associadas à maior mortalidade cardiovascular, tanto na população geral quanto nos portadores de doença renal crônica. E a redução da exposição à glicose tem a capacidade de reverter parcialmente tais distúrbios, com potencial benefício na redução do risco cardiovascular. Os primeiros resultados positivos com o uso da icodextrina na melhora de biomarcadores do metabolismo de carboidratos começaram a ser reportados há mais de 10 anos. Em 2001 uma redução impor-

tante dos níveis de hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) foi obtido com a utilização de icodextrina mesmo após somente um mês de seguimento<sup>17</sup>.

Recentemente, um estudo clínico com pacientes diabéticos em CAPD trouxe novos dados relevantes sobre o assunto. Durante um ano, 60 pacientes com alto perfil de transporte peritoneal foram randomizados para receber icodextrina ou permanecer com glicose durante a troca longa. Além do já esperado aumento da UF, os autores encontraram menor glicemia de jejum, menor hemoglobina glicosilada e maior redução na dose diária de insulina<sup>18</sup>. Em relação à resistência insulínica, os poucos dados disponíveis na literatura mostram melhora da sensibilidade à insulina com a substituição de parte da glicose por icodextrina<sup>19</sup>.

Em resumo, o uso de soluções sem glicose é promissor e com potencial para minimizar os riscos cardiovasculares dos pacientes em DP. Entretanto, apesar de a literatura conter razoável número de estudos mostrando melhora dos distúrbios do metabolismo de carboidratos e lipídios com icodextrina, é importante salientar que ainda não existem estudos clínicos com poder estatístico para fornecer evidência científica que sua utilização reduz efetivamente a mortalidade.

### Recomendações para a prescrição de icodextrina

A icodextrina é utilizada sempre na longa permanência (Fig. 69.2). Para pacientes em CAPD, a solução de icodextrina a 7,5% é utilizada na última troca do dia, e drenada pela manhã, com permanência média de 8 a 10 horas. Nas demais trocas do dia, utilizamos as soluções tradicionais com glicose, embora comecem a surgir na literatura os primeiros artigos com prescrição de duas trocas com icodextrina ao dia<sup>20</sup>. A longa permanência dos pacientes em APD pode durar até 15 a 16 horas com as prescrições mais tradicionais. Apesar dessa duração mais prolongada, raramente uma UF negativa é obtida, mesmo em pacientes com alto transporte peritoneal.

### Precauções no uso de icodextrina

Alguns cuidados devem ser sempre lembrados nos pacientes em uso de icodextrina. Os metabólitos da icodextrina absorvidos para a circulação interferem na leitura de gli-

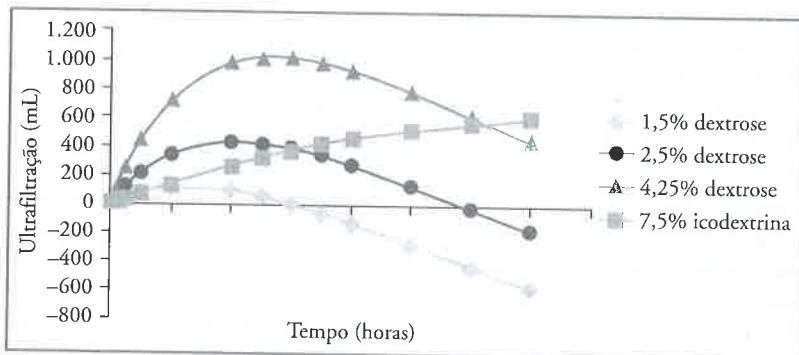


Figura 69.1 – Comparação da taxa de ultrafiltração ao longo do tempo de acordo com a solução de diálise utilizada.

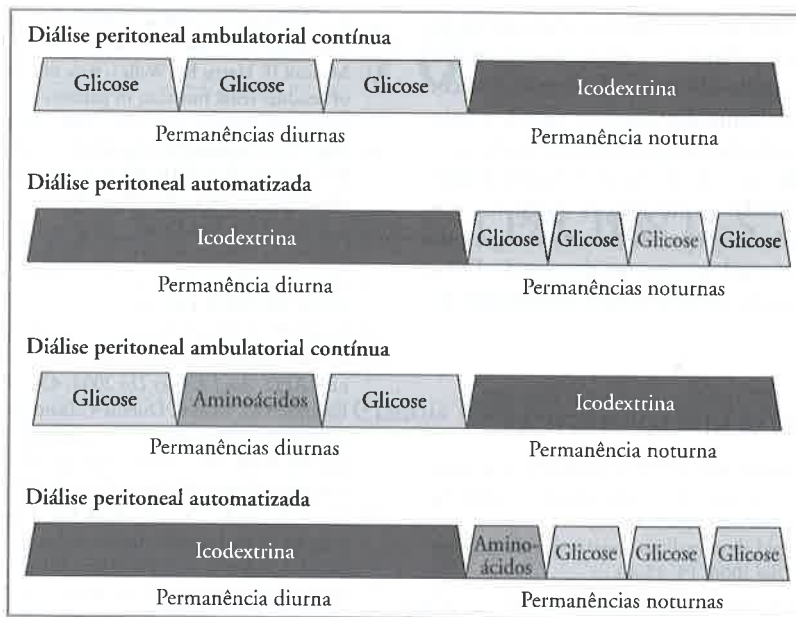


Figura 69.2 – Esquema de prescrição com icodextrina e da combinação de icodextrina e aminoácidos para diálise peritoneal ambulatorial contínua e diálise peritoneal automatizada.

cosímetros cuja reação química é o GDH-PQQ. Ocorre falsa elevação dos valores de glicose com esses glicosímetros e conseqüentemente aumenta o risco de que uma hipoglicemia deixe de ser diagnosticada ou de que uma normoglicemia seja tratada erroneamente<sup>21</sup>. Existem glicosímetros adequados para pacientes em uso de icodextrina, e estes devem ser orientados a utilizá-los. Outra precaução diz respeito aos indivíduos com suspeita de pancreatite, nos quais a amilase sérica não pode ser usada como marcador diagnóstico da doença, pois há redução, devendo-se dar prioridade para outros métodos como a lipase.

### SOLUÇÕES COM BASE EM AMINOÁCIDOS

Uma alternativa adicional para reduzir a carga de glicose é a adição de uma troca rápida com solução à base de aminoácidos. Essa solução, embora não disponível no Brasil, será abordada nos próximos parágrafos.

A solução de aminoácidos foi inicialmente produzida para o tratamento de pacientes em DP com quadro clínico de desnutrição grave. Em sua composição encontramos 15 diferentes aminoácidos além de cloreto de sódio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio e lactato. A osmolalidade da solução é de 365mOsm/L e o pH de 6,6. Entretanto, seu uso não possui indicações tão amplas quanto as da icodextrina. Essas limitações de seu uso estão descritas a seguir.

A solução à base de aminoácidos possui uma capacidade de UF e remoção de solutos que é comparável à solução de glicose a 1,5%<sup>22,23</sup>. Os efeitos na redução da exposição à glicose podem também ter impacto nos distúrbios de lipídios e carboidratos. Embora não haja estudos publicados com esse foco na literatura médica

atual, cálculos matemáticos por *software* específico calculam redução da absorção de 21,5g de glicose por dia, em comparação com uma prescrição que contenha somente glicose a 1,5%.

### Recomendações para a prescrição das soluções de aminoácidos

A solução de aminoácidos é sempre prescrita apenas uma vez ao dia, em trocas de curta permanência. Abaixo apresentamos um modelo de prescrição associando icodextrina com aminoácidos, com importante redução da exposição à glicose (Fig. 69.2).

### Precauções com o uso das soluções de aminoácidos

Uma preocupação com pacientes que utilizam a solução de aminoácidos é que uma parte deles é sempre absorvida e posteriormente convertida para produtos nitrogenados, podendo desencadear sintomas urêmicos. Dessa maneira, a bula da medicação não indica a solução para pacientes com ureia sérica acima de 100mg/dL. Outra preocupação é o desencadeamento ou intensificação de acidose metabólica, cuja ocorrência precisa ser pesquisada e manejada.

### CONCLUSÃO

Apesar de ter sido utilizada com sucesso e praticidade nos últimos 30 anos como agente osmótico indutor de ultrafiltração em DP, a glicose apresenta um perfil de bioincompatibilidade que resulta em respostas peritoneais desfavoráveis. Além disso, por suas características físico-



-químicas, a glicose apresenta limitações para a manutenção de ultrafiltração adequada, especialmente após o uso da DP, por vários anos. Do ponto de vista sistêmico, a reabsorção de glicose induz alterações metabólicas com potencial impacto cardiovascular. Estratégias para a redução da carga de glicose, sejam elas preventivas e conservadoras ou relacionadas à substituição da glicose por outros agentes osmóticos representam estratégias de potencial impacto no prolongamento do uso de DP e especialmente na redução da mortalidade deste grupo de pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cheng SC, Chu TS, Huang KY *et al.* Association of hypertriglyceridemia and insulin resistance in uremic patients undergoing CAPD. *Perit Dial Int* 2001; 21: 282-289.
- Liu J, Rosner MH. Lipid abnormalities associated with end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19: 32-40.
- Grodstein GP, Blumenkrantz MJ, Kopple JD. Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1981; 19: 564-567.
- Bergström J, Fürst P, Alvestrand A, Lindholm B. Protein and energy intake, nitrogen balance and nitrogen losses in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1993; 44: 1048-1057.
- Wolfson M, Jones MR. Nutrition impact of peritoneal dialysis solutions. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 333-336.
- Szeto CC, Chow KM, Kwan BC *et al.* New-onset hyperglycemia in nondiabetic chinese patients started on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 524-532.
- Lai KN, Tang SC, Leung JC. Mediators of inflammation and fibrosis. *Perit Dial Int* 2007; 27(Suppl 2): S65-S71.
- Lee DH, Choi SY, Ryu HM *et al.* 3,4-dideoxyglucosone-3-ene induces apoptosis in human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* 2009; 29: 44-51.
- Sitter T, Sauter M. Impact of glucose in peritoneal dialysis: saint or sinner? *Perit Dial Int* 2005; 25: 415-425.
- Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A *et al.* Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney Int* 1990; 38: 495-506.
- Medcalf JF, Harris KP, Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2001; 59: 1128-1133.
- Blake PG, Bargman JM, Brimble KS *et al.* Clinical Practice Guidelines and Recommendations on Peritoneal Dialysis Adequacy 2011. *Perit Dial Int* 2011; 31: 218-239.
- Li PK, Chow KM, Wong TY *et al.* Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 105-112.
- Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S *et al.* Effects of an angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1056-1064.
- Fischbach M, Issad B, Dubois V, Taamma R. The beneficial influence on the effectiveness of automated peritoneal dialysis of varying the dwell time (short/long) and fill volume (small/large): a randomized controlled trial. *Perit Dial Int* 2011; 31: 450-458.
- Cho KH, Do JY, Park JW, Yoon KW. Effect of icodextrin dialysis solution on body weight and fat accumulation over time in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 593-599.
- Johnson DW, Arndt M, O'Shea A *et al.* Icodextrin as salvage therapy in peritoneal dialysis patients with refractory fluid overload. *BMC Nephrol* 2001; 2: 2.
- Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M *et al.* Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high-average transport diabetic patients. *Perit Dial Int* 2009; 29: 422-432.
- Amici G, Orrasch M, Da Rin G, Bocci C. Hyperinsulinism reduction associated with icodextrin treatment in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2001; 17: 80-83.
- Dousdampanis P, Oreopoulos DG, Bargman JM. Twice-daily icodextrin for ultrafiltration failure. *Perit Dial Int* 2011; 31: 598.
- Wens R, Taminne M, Devriendt J *et al.* A previously undescribed side effect of icodextrin: overestimation of glycemia by glucose analyzer. *Perit Dial Int* 1998; 18: 603-609.
- Olszowska A, Waniewski J, Werynski A *et al.* Peritoneal transport in peritoneal dialysis patients using glucose-based and amino acid-based solutions. *Perit Dial Int* 2007; 27: 544-553.
- Li FK, Chan LY, Woo JC *et al.* A 3-year, prospective, randomized, controlled study on amino acid dialysate in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 173-183.

# REVERSÃO DA HIPERTROFIA VENTRICULAR EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Ana Claudia Kochi  
Luis Cuadrado Martin  
Roberto Jorge da Silva Franco



## RESUMO

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de óbito entre os pacientes em hemodiálise e a presença de hipertrofia ventricular esquerda é o mais potente preditor de desfechos cardiovasculares nesses pacientes. A reversão da hipertrofia tem sido associada à atenuação do sombrio prognóstico dos renais crônicos. A gênese desta alteração cardiovascular é multifatorial, assim, sua reversão reveste-se de inúmeras dificuldades e é de difícil obtenção. Algumas séries de casos internacionais têm demonstrado a possibilidade de reversão dessa anormalidade cardíaca e a associação dessa reversão ao melhor prognóstico. Em nosso serviço, documentamos a ocorrência da remodelação reversa do miocárdio em pacientes em hemodiálise e verificamos o impacto prognóstico dessa reversão, ademais, avaliamos quais variáveis clínicas associaram-se à remodelação reversa. Os pacientes que tiveram reversão da hipertrofia ventricular apresentaram melhor prognóstico cardiovascular em relação aos pacientes nos quais a hipertrofia progrediu. Os fatores associados à ocorrência de remodelação reversa foram a utilização de bloqueadores de enzima conversora e menor hormônio paratireoideiano.

## INTRODUÇÃO

No início da década de 1960, a diálise era o procedimento utilizado como medida heroica e experimental, utilizada em casos extremos de insuficiência renal aguda e

uremia grave. Evoluiu, tornando-se o procedimento rotineiro para manutenção a longo prazo de pacientes com função renal abaixo do limite compatível com a vida. O avanço tecnológico e a difusão do método dialítico na década de 1970 foram responsáveis pela profunda alteração do prognóstico associado à falência renal<sup>1</sup>. Houve redução acentuada da mortalidade dos portadores de doença renal crônica dialítica (DRCd) por uremia, com evidente aumento de sobrevida. Nessa evolução, houve redução da mortalidade consequente a complicações agudas e os pacientes passaram a apresentar complicações tardias associadas aos sistemas hematopoiético, imunológico, endócrino, osteoarticular e cardiovascular<sup>2</sup>.

Nas últimas décadas, com o advento da eritropoietina, dos análogos da vitamina D, do cinacalcet e da imunização contra a hepatite B obteve-se avanço significativo no tratamento da maioria das complicações tardias dos pacientes com DRCd em diálise; entretanto, a frequência de acidentes vasculares cerebrais, arritmias cardíacas, infarto do miocárdio, morte súbita e insuficiência cardíaca congestiva permaneceu estável<sup>3</sup>. Desse modo, as doenças cardiovasculares permanecem sendo as principais causas de óbito entre os renais crônicos em diálise. Esses eventos finais respondem atualmente por mais da metade dos óbitos ocorridos nos pacientes em diálise nos Estados Unidos e Europa, bem como em nosso meio<sup>4,5</sup>.

Comparando-se dados da população em diálise com os da população geral ajustados para idade e sexo, observa-se que a mortalidade cardiovascular é em torno de 15

vezes maior entre os urêmicos que entre os não urêmicos<sup>6,7</sup>. Nos Estados Unidos, a *Task Force on Cardiovascular Disease* da *National Kidney Foundation* em extensa revisão da literatura, considerou o controle da doença cardiovascular em diálise o primeiro passo para melhorar a sobrevida de pacientes submetidos a essa modalidade terapêutica<sup>2</sup>.

Há várias explicações possíveis para o elevado risco cardiovascular entre os portadores de DRCd. Primeiramente, deve-se considerar a estreita inter-relação existente entre os mecanismos hemodinâmicos e neuroendócrinos reguladores das funções renal e cardíaca.

Assim, doenças que acometem o aparelho cardiocirculatório muitas vezes também comprometem os rins e vice-versa<sup>8</sup>. O *diabetes mellitus* e a hipertensão arterial (HA) estão entre as principais causas de DRCd. Ao mesmo tempo, essas doenças favorecem a degeneração miocárdica, além de representarem importante fator de risco coronariano<sup>9-11</sup>. Desse modo, é de esperar que a cardiopatia correspondente a essas doenças também se apresente como complicação paralela à degeneração renal nos seus portadores. Por outro lado, o tabagismo, notório fator de risco cardiovascular, também está associado à gênese da falência renal<sup>12</sup>. Logo, deve ser considerado no paralelismo da degeneração cardíaca e renal.

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) tem elevada prevalência entre os portadores de DRCd e é marcador dos eventos cardíacos e cerebrovasculares tanto na população geral como em renais crônicos<sup>13</sup>. Essa alteração anatômica eleva o risco cardiovascular independentemente de estado nutricional, idade, pressão arterial ou causa da insuficiência renal<sup>14</sup>.

## PATOGÊNESE DA HVE EM DIÁLISE

A HA parece ser o principal fator causador da HVE entre os pacientes em diálise<sup>15,16</sup>. Por sua vez, a HA pode ser consequente a sobrecarga hidrossalina, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, ativação do simpático, hiperparatireoidismo, elevação de vasoconstritores e redução de vasodilatadores endógenos de origem renal<sup>17,18</sup>. Ainda, a redução da complacência arterial e o retorno precoce das ondas de reflexão arterial também estão associados com a intensidade da HA em diálise<sup>19</sup>. Independentemente da gênese da HA em diálise, esta parece exercer influência determinante sobre a intensidade da HVE.

De Lima *et al*, em trabalho tipo caso-controle, comparando um grupo normal, outro com 10 pacientes hipertensos em hemodiálise e um terceiro com 13 pacientes em hemodiálise normotensos, pareados com relação a idade, sexo, doença de base, hematócrito, duração da diálise e ganho de peso interdialítico, obtiveram índice de massa ventricular esquerda de 222g/m<sup>2</sup> no grupo hipertenso contra 108g/m<sup>2</sup> no grupo normotenso. Ainda, o grupo em hemodiálise e normotenso apresentou massa cardíaca comparável ao grupo normal<sup>15</sup>. Outros autores obtiveram resultados semelhantes<sup>20,22</sup>, eviden-

ciando o papel central que a hipertensão arterial exerce na gênese da HVE em diálise.

Entre as alterações hemodinâmicas, causadoras de HVE e que são típicas da falência renal, temos não apenas a sobrecarga pressórica, mas também a sobrecarga de volume (circulação hiperdinâmica da DRCd)<sup>23</sup>. Em estudo prévio, realizado nesta instituição<sup>24</sup>, observou-se que, em portadores de DRCd em diálise, o índice de massa ventricular esquerda correlacionou-se positivamente com a pressão arterial, débito cardíaco, trabalho sistólico do ventrículo esquerdo e fósforo sérico e, negativamente, com o cálcio sérico. A correlação mais estreita foi obtida com o trabalho sistólico do ventrículo esquerdo, variável que aglutina os efeitos da pressão arterial e da sobrecarga volêmica.

A circulação hiperdinâmica, característica do perfil hemodinâmico do renal crônico e determinante de sobrecarga ventricular diastólica, é causada por anemia, hipervolemia e presença da fistula arteriovenosa. A observação obtida, em estudo prévio deste mesmo serviço, bem como de outros autores<sup>24,25</sup>, de que o débito cardíaco se correlaciona com a massa ventricular, evidência o papel exercido pela circulação hiperdinâmica no crescimento do miocárdio em urêmicos. A redução da massa ventricular obtida com o controle da anemia reforça essa ideia<sup>26,27</sup>.

Na DRCd e na hipertensão primária, as alterações neuro-humorais e hemodinâmicas que causam HVE guardam similaridade<sup>20</sup>. Ademais, entre os urêmicos, essas alterações apresentam algumas peculiaridades decorrentes da própria falência renal<sup>28,29</sup>.

As principais anormalidades neuro-humorais dos portadores de DRCd em diálise e que estão implicadas na patogenia da HVE são: hiperparatireoidismo<sup>30,31</sup>, ativação patológica do sistema nervoso simpático<sup>32-34</sup> e do sistema renina-angiotensina<sup>35-37</sup>. Também é possível que a própria toxicidade urêmica esteja envolvida na gênese da HVE<sup>8,38,39</sup>.

O hiperparatireoidismo primário está associado à hipertrofia ventricular, bem como à calcificação miocárdica, valva cardíaca, pulmonar e vascular. Na uremia experimental, a ativação do crescimento das fibras miocárdicas pelo paratormônio (PTH) foi bem documentada por Masry<sup>40</sup>. Entre portadores de DRCd, o efeito do paratormônio foi evidenciado por London *et al*<sup>41</sup>, além de outros autores<sup>30,31,42</sup>. Ademais, a fibrose miocárdica, que é característica da HVE do urêmico, parece estar associada ao hiperparatireoidismo<sup>44,45</sup>.

Park *et al* observaram redução da massa cardíaca com o uso do calcitriol em portadores de DRCd em diálise<sup>43</sup>. Nesse estudo, a regressão da HVE correlacionou-se com a redução da atividade do paratormônio e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Não houve efeitos hemodinâmicos ou hematológicos relativos ao uso de calcitriol, de modo que a reversão da massa cardíaca obtida pôde ser atribuída a efeitos endócrinos da vitamina D<sub>3</sub>, especificamente, a redução da intensidade do hiperparatireoidismo, com redução paralela da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona.



O mecanismo pelo qual o paratormônio induz o crescimento da musculatura miocárdica envolve a entrada de cálcio pelos canais lentos, tornando os antagonistas do cálcio uma possibilidade terapêutica atrativa nessa situação. Em animais de experimentação, o verapamil é capaz de prevenir o efeito hipertrófico cardíaco do hiperparatireoidismo urêmico<sup>40</sup>. Em portadores de DRCd, essa droga também se mostrou capaz de reduzir a HVE<sup>46</sup>.

A hiperatividade simpática foi precocemente documentada entre portadores de DRCd em diálise<sup>47</sup>. A presença de hipertrofia assimétrica do ventrículo esquerdo foi associada ao nível de aminas simpatomiméticas, independentemente do nível da pressão arterial<sup>32</sup>.

Estudos experimentais evidenciam que a angiotensina II estimula a síntese proteica cardíaca, pois tem capacidade de propiciar a expressão de proto-oncogenes que são reguladores do crescimento dos miócitos cardíacos. Além do crescimento miocitário, a angiotensina II propicia também a expressão do colágeno fibroblástico<sup>48-51</sup>. A enzima conversora da angiotensina é uma enzima-chave para a produção da angiotensina II, participando na modulação do crescimento cardíaco<sup>52</sup>.

Os inibidores da enzima conversora são capazes de reduzir a massa cardíaca por mecanismo independente da redução pressórica obtida. Em urêmicos normotensos, portadores de HVE submetidos à hemodiálise crônica, o lisinopril, em dose de 2,5 a 20mg, foi capaz de reverter a hipertrofia ventricular sem redução significativa da pressão arterial avaliada por monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Este dado pode ser interpretado como evidência de que a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona possa estar envolvida na gênese da HVE do renal crônico<sup>36</sup>.

Diferentes classes de drogas anti-hipertensivas têm-se mostrado seguras e eficazes em reduzir a pressão arterial dos portadores de doença renal crônica em diálise, entre elas os simpatolíticos de ação central<sup>53</sup>, os betabloqueadores<sup>54</sup>, os vasodilatadores arteriais diretos<sup>55</sup>, os inibidores da enzima conversora<sup>36,56</sup>, os antagonistas dos canais de cálcio<sup>57,58</sup> e os antagonistas dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II<sup>59,60</sup>. Assim, várias classes de anti-hipertensivos têm potencial para beneficiar o portador de doença renal crônica com HVE de maneiras diferenciadas, agindo tanto por seu efeito hemodinâmico quanto diretamente no miocárdio.

O envolvimento do urêmico na gênese da HVE do renal crônico é assunto controverso. Em animais, ocorre o desenvolvimento de HVE na uremia experimental, mesmo prevenindo-se o desenvolvimento da hipertensão com o uso de furosemida<sup>8,61</sup>. O transplante renal, restaurando a homeostase, é capaz de reverter a miocardiopatia urêmica<sup>39</sup>. Por outro lado, o efeito do transplante renal parece ser mais dependente da correção da anemia e das alterações hemodinâmicas que da correção da uremia pelo transplante renal<sup>62</sup>. Ainda, a elevada prevalência de hipertrofia ventricular entre os pacientes da série de Charra *et al*<sup>63</sup>, onde os pacientes eram submetidos a 24 horas semanais de diálise<sup>64</sup>, contradizem a afirmação de

que a toxicidade urêmica apresente efeito hipertrófico cardíaco significativo. A observação de que a dose de diálise quantificada pelo Kt/V de ureia não se correlacionou com o grau de hipertrofia (dados próprios não publicados) também pode ser interpretada como evidência contrária à ação hipertrófica de eventual toxina urêmica.

A melhora da contratilidade miocárdica observada em procedimentos hemodialíticos isovolêmicos<sup>24,65</sup> poderia também ser considerada evidência a favor da presença de uma toxina urêmica de relevância clínica com ação no miocárdio. Entretanto, esse fenômeno parece ser mais relacionado à correção de distúrbios eletrolíticos do cálcio e do potássio. Assim, quando não há correção dessas alterações durante o período da diálise, a melhora da contratilidade não é observada<sup>24,66,67</sup>.

## SIGNIFICADO PROGNÓSTICO DA HVE EM DIÁLISE

O coração hipertrofiado da uremia apresenta as seguintes características: fibrose intersticial, possivelmente associada ao paratormônio<sup>42</sup>, alterações estruturais e funcionais das artérias intramiocárdicas<sup>44</sup>, redução da reserva de perfusão coronariana<sup>68</sup> e diminuição dos fosfatos de alta energia<sup>69</sup>.

Estas alterações descritas acima fazem com que a HVE seja causa preponderante de disfunção do miocárdio que, por sua vez, está associada a instabilidade hemodinâmica em diálise<sup>46,70</sup>, insuficiência cardíaca<sup>23</sup>, arritmias<sup>71,72</sup>, e morte súbita<sup>73</sup>. Por outro lado, a HVE é fator de risco cardiovascular não só para doença arterial coronariana<sup>74</sup>, como também para aterosclerose obstrutiva em território vascular periférico e cerebral<sup>75,76</sup>, representando um marcador de lesão vascular.

A presença de hipertrofia ventricular aumenta em 20 vezes a frequência de hipotensão sintomática em diálise<sup>70</sup>, o que decorre da redução da complacência ventricular, de modo que o ventrículo hipertrofiado necessita de maior pressão de enchimento para manter o mesmo débito cardíaco. Assim, durante a redução aguda de volemia que ocorre na hemodiálise, há dificuldade de enchimento ventricular e redução aguda do débito cardíaco<sup>46</sup>.

A disfunção diastólica observada nestes pacientes é causada tanto pelo aumento do teor de colágeno do miocárdio hipertrofiado<sup>44</sup>, como pelas alterações fisiopatológicas descritas acima<sup>77</sup>. A disfunção sistólica pode sobrevir como evolução final da HVE, principalmente quando associada a diabetes ou doença arterial coronariana<sup>78</sup>. No caso específico da uremia, o hiperparatireoidismo contribui para esta evolução<sup>30,41,79</sup>.

## SIGNIFICADO PROGNÓSTICO DA REVERSÃO DA HVE EM DIÁLISE

Em renais crônicos, é possível obter-se a regressão da hipertrofia cardíaca controlando-se os fatores que estão

envolvidos em sua gênese: anemia, hipervolemia, fístula arteriovenosa de alto débito, hiperparatireoidismo e hipertensão arterial<sup>80</sup>.

Com o uso da eritropoietina, a anemia tornou-se um fator que pode ser controlado adequadamente com razoável facilidade<sup>26,27</sup>. As sobrecargas hídrica e salina podem ser efetivamente reduzidas, desde que se devota a devida atenção à dieta hipossódica, à restrição hídrica e à ultrafiltração adequada<sup>81</sup>. Atenção ao padrão de fluxo das fístulas arteriovenosas, corrigindo as fístulas de alto débito (principalmente as fístulas braquiocefálicas) pode evitar sobrecargas volumétricas desnecessárias<sup>82</sup>. O hiperparatireoidismo pode ser tratado efetivamente pela vitamina D ativa, pelos calcimiméticos ou quando indicada pela paratireoidectomia<sup>43</sup>. Por fim, o controle da hipertensão arterial, mais importante fator de risco para o estabelecimento da HVE nos portadores de DRCd, é capaz de reduzir a hipertrofia ventricular nestes pacientes<sup>56</sup>.

Há evidências de que, em portadores de hipertensão primária, a redução da massa ventricular esquerda associa-se à maior sobrevida<sup>84,85</sup>. Assim, não apenas a HVE é fator de risco para doença cardiovascular, como também sua regressão pode representar aumento na expectativa de vida destes pacientes, tornando a diminuição da massa cardíaca um objetivo a ser atingido no tratamento da hipertensão arterial na população geral. Apesar das evidências de que a HVE seja marcador de sobrevida em portadores de DRCd, eram necessários estudos nesta subpopulação para verificar se sua regressão também poderia associar-se à redução da mortalidade. London *et al*<sup>86</sup>, levando em conta que a reversão da HVE pode ser obtida por medidas já consagradas no tratamento dos renais crônicos (tratamento da hipertensão, controle do estado volêmico, da anemia e do hiperparatireoidismo), apresentaram estudo em que a redução da HVE obtida com essas medidas se associou à melhora no prognóstico cardiovascular e global dos pacientes em hemodiálise.

Essa evidência reforça a ideia de que a redução da massa cardíaca também deva ser objetivada na população em diálise e torna o manuseio correto dos fatores envolvidos na gênese da HVE, particularmente da hipertensão arterial, um ponto fundamental no tratamento dos renais crônicos.

Resumindo, a sobrevida dos renais crônicos está diretamente relacionada às complicações cardiovasculares, como hipertrofia ventricular esquerda (HVE), infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, arritmias cardíacas e hipertensão arterial. Entre as alterações cardiovasculares encontradas em renais crônicos, a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e a dilatação do ventrículo esquerdo são as mais frequentes. Essas alterações são preditoras independentes de risco cardiovascular, tanto para a população geral como para pacientes com DRCd. Assim, a reversão da HVE tem potencial para interferir positivamente na sobrevida dos pacientes renais crônicos, tanto para as causas cardiovasculares como para a mortalidade geral. A HVE desenvolve-se precocemente no decorrer da progressão da insuficiência renal; sua

prevalência progride em paralelo com o declínio da função renal. Desse modo, a HVE está presente em 75% dos pacientes<sup>2</sup> que iniciam a hemodiálise, que resultam da hipertensão crônica, da hipervolemia ou da associação de ambos, juntamente com as anormalidades metabólicas e neuro-humorais que acompanham a uremia. Componentes bioquímicos relacionados ao estado urêmico podem estar relacionados com a HVE, tais como anemia, hiperparatireoidismo, dislipidemia, inflamação, hiperhomocisteinemia, hiperfosfatemia, aumento do estresse oxidativo, sistema renina-angiotensina-aldosterona, além de outros.

Apesar de a hipertensão ser um dos fatores de risco mais importante para HVE e esta ser fator prognóstico fundamental na DRCd, a influência direta da hipertensão arterial (HA) no prognóstico cardiovascular é controversa. A relação entre pressão arterial e sobrevida descreve uma curva em forma de U, em que tanto os mais hipertensos como os hipotensos apresentam mortalidade maior do que os pacientes com níveis intermediários de pressão arterial.

Por outro lado, há dados que associam o tratamento da hipertensão e da anemia à reversão da dilatação ventricular e da HVE. Ademais, a relação entre pressão arterial e mortalidade mostrou-se linear em coorte que excluiu devidamente a influência das comorbidades.

Em uma série de casos, a remodelação reversa associou-se à redução da velocidade da onda de pulso<sup>87</sup>. Outra coorte confirmou essa associação<sup>88</sup>, entretanto nenhuma coorte brasileira avaliou esse assunto. Além disso, poucos estudos avaliaram os fatores envolvidos nessa regressão, portanto esses fatores necessitam ser mais bem estudados.

Assim, considerando que as doenças cardiovasculares são as principais causas de morte em hemodiálise, nosso grupo conduziu estudo cujo objetivo foi avaliar, em pacientes em hemodiálise, a influência da regressão da hipertrofia cardíaca na mortalidade cardiovascular e geral, bem como influência de fatores clínicos sobre regressão da hipertrofia ventricular esquerda.

Foram incluídos pacientes consecutivos acompanhados no serviço de hemodiálise no Hospital das Clínicas de Botucatu - UNESP, cujos dados de exame clínico, laboratoriais e dois ecocardiograma consecutivos estivessem disponíveis para análise em seu prontuário.

É rotina da Unidade de diálise do HC-UNESP, desde 2000, realizar avaliação ecocardiográfica. Assim, coletaram-se dados de todos os portadores de DRCd em tratamento por hemodiálise cuja ecocardiografia (ECO) estava disponível no prontuário em dois momentos diferentes (momento inicial e momento final), com intervalo de um ano, e comparou-se a evolução dos dados.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: o grupo 1, composto pelos que mantiveram ou que aumentaram o grau de hipertrofia ventricular, e o grupo 2, composto pelos que tiveram sua massa ventricular regredida. Esses grupos foram comparados quanto à sobrevida e às variáveis associadas à progressão ou regressão da

massa ventricular. O modelo multivariado de regressão de Cox foi utilizado para correlacionar a sobrevida às variáveis avaliadas.

A média de idade foi de  $54 \pm 13,8$  anos, com 33 mulheres (43%), 55 caucasianos, 20 afro-descendentes e 2 asiáticos. Os grupos foram homogêneos quanto às características sociodemográficas, bem como quanto às características de constituição corporal e de duração de cada sessão de hemodiálise, tanto no momento zero como no momento final.

No momento inicial, observou-se que os grupos diferiram quanto à massa ventricular, dimensão diastólica do VE, volume sistólico, espessuras das paredes septal e posterior do VE em diástole. Essas diferenças ecocardiográficas entre os dois grupos não foram observadas no momento final. O grupo que progrediu para HVE, evolutivamente, não apresentou alteração do diâmetro do átrio esquerdo entre os dois momentos. Enquanto no grupo 2 as dimensões do átrio esquerdo também se reduziram. Apesar da evolução divergente da geometria cardíaca entre os dois grupos, o desempenho sistólico ventricular bem como os dados de Doppler não apresentaram diferença entre os dois momentos ou entre os grupos.

Quanto aos dados laboratoriais observa-se que, no momento inicial, os grupos eram semelhantes, mas, no decorrer da evolução, o PTH destaca-se em relação aos demais dados, apresentando maior valor entre os que progrediram para HVE. A curva ROC entre nível de PTH e regressão ou progressão da HVE apresentou área sob a curva de 0,661 com IC (95%) de 0,540 a 0,782,  $p = 0,014$ . O ponto de corte de PTH correspondente à maior soma de especificidade e sensibilidade (*Yuden index*) foi de 160,35pg/mL. Nesse ponto, a especificidade foi de 0,82 e sensibilidade de 0,48. O ponto de corte de PTH correspondente à intersecção da curva ROC com a diagonal foi de 247,5pg/mL. Nesse ponto, a especificidade foi de 0,564 e sensibilidade de 0,575 (Fig. 70.1).

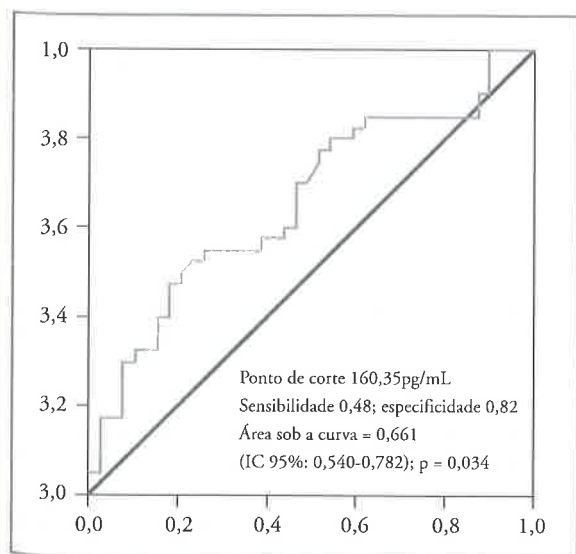


Figura 70.1 – Curva ROC mostrando o poder discriminatório do PTH em prever a remodelação reversa do ventrículo esquerdo.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2 com relação à pressão arterial. Como também não houve associação estatisticamente significativa entre progressão da HVE e ganho interdialítico. Quanto aos medicamentos empregados, observaram-se, apenas no momento final, as seguintes diferenças entre os grupos: o grupo 2 foi mais frequentemente medicado com IECA e necessitou menos de calcitriol que o grupo 1.

A regressão da HVE associou-se a menos desfechos cardiovasculares. A tabela 70.1 mostra o resultado de regressão múltipla de Cox, ajustando o risco relativo para as variáveis de confusão que diferiram estatisticamente entre os grupos. Mesmo ajustado para o valor do PTH, a regressão da HVE manteve associação estatisticamente significativa com redução da mortalidade. A figura 70.2 mostra a curva de mortalidade de origem cardiovascular de acordo com a regressão ou progressão da HVE já ajustada para o valor do PTH.

Como já mencionado, a HVE representa um dos mais fortes marcadores de mortalidade cardiovascular na população geral, em pacientes com doença cardíaca e em renais crônicos. Ela possui a propriedade de traduzir o efeito integrado da exposição a longo prazo do miocárdio a fatores do ambiente interno: pressão arterial, volume, sobrecarga de sal, hiperatividade simpática, fatores genéticos e outros distúrbios relacionados à uremia. A HVE tem elevada prevalência (70 a 80%)<sup>2</sup> no estágio final da doença renal. Sua regressão pode ocorrer após período prolongado de controle estrito de parâmetros clínicos, pois ela é sensível a intervenções clínicas adequadas.

Estudos referidos anteriormente evidenciaram a associação de parâmetros cardiovasculares, metabólicos, hematológicos e medicamentosos à sobrevida em renais crônicos sob tratamento hemodialítico. Entre esses pa-

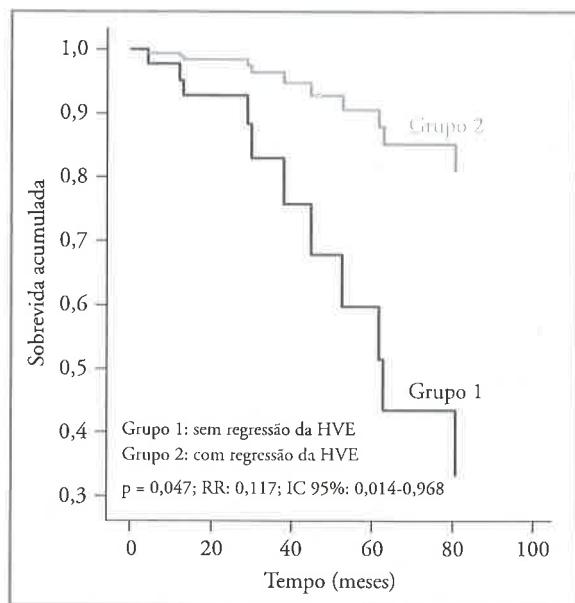


Figura 70.2 – Mortalidade de causa cardiovascular em 6 anos de acordo com a reversibilidade da hipertrofia ventricular: grupos 1, ausência de reversão; grupo 2, reversão.



Tabela 70.1 – Regressão de Cox adotando procedimento de exclusão progressiva e automática de variáveis ao nível de  $p = 0,05$ .

		P	RR	IC 95,0%	
				Mínimo	Máximo
Passo 1	PTH (por pg/mL)	0,203	1,001	0,999	1,004
	IECA (prescrito)	0,557	1,676	0,299	9,412
	Calcitriol (prescrito)	0,228	2,726	0,534	13,913
	AAS (prescrito)	0,881	1,255	0,064	24,437
	AE (por mm)	0,360	1,044	0,952	1,145
	IMA (por $g/m^2$ ) <sup>7</sup>	0,404	1,017	0,978	1,057
	Grupo 2	0,071	0,100	0,008	1,220
Passo 2	PTH (por pg/mL)	0,073	1,002	1,000	1,003
	IECA (prescrito)	0,559	1,672	0,299	9,365
	Calcitriol (prescrito)	0,230	2,702	0,533	13,708
	AE (por mm)	0,351	1,045	0,953	1,146
	IMA (por $g/m^2$ ) <sup>7</sup>	0,403	1,016	0,978	1,056
	Grupo 2	0,071	0,103	0,009	1,215
Passo 3	PTH (por pg/mL)	0,023	1,002	1,000	1,003
	Calcitriol (prescrito)	0,174	2,949	0,620	14,030
	AE (por mm)	0,393	1,038	0,953	1,131
	IMA (por $g/m^2$ ) <sup>7</sup>	0,198	1,022	0,989	1,055
	Grupo 2	0,071	0,095	0,007	1,220
Passo 4	PTH (por pg/mL)	0,014	1,002	1,000	1,004
	Calcitriol (prescrito)	0,148	3,085	0,669	14,220
	IIMA (por $g/m^2$ ) <sup>7</sup>	0,107	1,025	0,995	1,055
	Grupo 2	0,071	0,100	0,008	1,214
Passo 5	PTH (por pg/mL)	0,013	1,002	1,000	1,003
	IMA (por $g/m^2$ ) <sup>7</sup>	0,235	1,019	0,988	1,050
	Grupo 2	0,030	0,078	0,008	0,783
Passo 6	PTH (por pg/mL)	0,017	1,002	1,001	1,003
	Grupo 2	0,047	0,117	0,014	0,968

PTH = paratormônio; IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina; AAS = ácido acetilsalicílico; AE = átrio esquerdo; IMA = índice de massa ventricular esquerda.

râmetros, destaca-se a presença de hipertrofia ventricular esquerda, que é fortemente associada às complicações cardiovasculares nesses pacientes. Se sua presença está associada a aumento do risco de complicações cardiovasculares e morte, sua reversão deve associar-se à redução desse risco. Entretanto, poucos estudos avaliaram essa premissa e não há estudos semelhantes no Brasil. Assim, nossa casuística evidenciou que a reversão dessa hipertrofia apresentou impacto positivo sobre a mortalidade de causa cardiovascular nos renais crônicos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Levy *et al*<sup>74</sup>, na população geral e Silberberg *et al*<sup>14</sup> e Parfrey *et al*<sup>23</sup> em renais crônicos, realizaram estudos pioneiros que identificaram a hipertrofia ventricular

como forte preditor de mortalidade cardiovascular. Esses estudos foram seguidos pelos de Zoccali *et al*<sup>89</sup> e London *et al*<sup>86</sup>, que corroboraram esses achados evidenciando o valor prognóstico da regressão ou progressão da HVE em pacientes em diálise. Nossos resultados confirmam, em casuística nacional, o poder preditivo dessa regressão na sobrevida cardiovascular.

Há estudos que mostram o impacto do índice do volume do átrio esquerdo na mortalidade dos pacientes em hemodiálise<sup>90</sup>. Neste estudo, observamos que a redução do volume do átrio esquerdo ocorreu no grupo que apresentou regressão da hipertrofia ventricular. Entretanto, a melhora desse índice não apresentou associação direta com redução de mortalidade cardiovascular.

Há poucos estudos longitudinais que tenham avaliado o papel de diferentes variáveis clínicas e laboratoriais relacionadas à progressão ou regressão da hipertrofia ventricular nos pacientes em diálise<sup>81,91,92</sup>. No corrente estudo, observamos que o valor do PTH sérico basal não teve o poder de prever a evolução da geometria cardíaca dos pacientes em hemodiálise, mas, evolutivamente, seu controle apresentou impacto nessa evolução. Dessa maneira, poder-se-ia perguntar se há um valor mínimo de PTH sérico que possui repercussão cardiológica em renais crônicos em diálise. O nível do PTH possui relação com tempo de terapia renal substitutiva, segundo estudo japonês<sup>93</sup>, e seu controle é fundamental no desenvolvimento da hipertrofia ventricular cardíaca, como mostram alguns estudos.

Estudo transversal, tentando responder a essa pergunta, observou que o nível sérico de PTH tem poder de prever as alterações de massa ventricular dos renais crônicos em diálise<sup>94</sup>. Outro estudo transversal mostrou que a massa ventricular esquerda era maior que o dobro da normalidade da população geral em pacientes com PTH maior que 500 pg/mL<sup>95</sup>. A presença constante e característica da HVE no hiperparatireoidismo primário é ilustrativa do efeito do hormônio paratireoideiano sobre o miocárdio. Importante frisar a marcada reversão da HVE que ocorre após tratamento por paratireoidectomia<sup>96,97</sup>.

Estudo realizado com amostra significativa da população japonesa em diálise mostrou que a faixa de PTH abaixo de 120pg/mL se associou à melhor sobrevida que os valores de referência entre 180 e 359pg/mL<sup>98</sup>. Esses valores diferem significativamente das diretrizes ocidentais de manejo clínico da doença mineral e óssea e aproximam-se dos valores obtidos em nossa casuística.

Estudo de intervenção evidenciou que o uso dos análogos da vitamina D reduz a massa ventricular esquerda<sup>43</sup>. Em nossa casuística, a evolução desfavorável da massa ventricular associou-se à maior frequência de prescrição de calcitriol. Esta deve constituir associação espúria e não de causa e efeito, uma vez que os pacientes com maior grau de hiperparatireoidismo apresentam naturalmente maior necessidade de uso de calcitriol, caracterizando fenômeno análogo ao da epidemiologia reversa.

Como já exposto acima, a evolução da pressão arterial e pressão de pulso associa-se com reversão da hipertrofia cardíaca. Nossa casuística, que avaliou a pressão arterial obtida na sala e hemodiálise, não evidenciou associação entre redução da massa cardíaca e da pressão arterial. Uma possível explicação para este fato é o método de avaliação da pressão arterial. Em um subgrupo de nossos pacientes, cuja pressão arterial foi avaliada pela monitorização ambulatorial de pressão arterial, conseguimos evidenciar associação entre redução da pressão de pulso e da massa ventricular esquerda<sup>99</sup>.

Em nossa casuística, os pacientes que reverteram a HVE usavam, em maior frequência, os inibidores de enzima conversora, apesar de apresentarem a mesma pressão arterial: este dado fala a favor de um efeito benéfico direto dessas drogas na remodelação ventricular de

nossos pacientes. Outros estudos com o uso de inibidores da enzima conversora mostraram reversão da HVE, independentemente do efeito anti-hipertensivo em pacientes em hemodiálise<sup>100</sup>.

Há que admitir algumas limitações do presente estudo: trata-se de estudo observacional com as limitações inerentes a esse desenho. Ainda, o número de pacientes pode ter sido insuficiente para detectar diferença na mortalidade geral. Porém, podemos destacar algumas vantagens: a corrente casuística constitui a primeira coorte brasileira que avaliou esse assunto, identificou um ponto de corte específico do hormônio paratireoideiano que se associou à reversão da HVE e corrobora com o uso de inibidores de enzima em pacientes em hemodiálise.

Em conclusão, em nossa casuística, com o arsenal terapêutico disponível, é possível reduzir a hipertrofia ventricular em uma significativa parcela dos portadores de DRCd. Essa redução apresentou impacto benéfico na sobrevida dos renais crônicos.

### Agradecimentos

Pasqual Barretti, Jacqueline Costa Teixeira Caramori, Beatriz Bojikian Matsubara e Silméia Garcia Zanati Bazan.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McBride P. The development of hemodialysis and peritoneal dialysis. In Nissenson AR, Fine RD, Gentile DE (eds). *Clinical Dialysis*, 5<sup>th</sup> ed. Prentice Hall, Connecticut, 1990, pp-25.
2. 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.
3. Alpert MA, Wizemann V, Nolph KD et al. Hemodialysis and the heart. *Am J Med Sci* 1995; 309: 110-121.
4. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 1998; 11: 239-245.
5. Mazzuchi N, Schwedt E, Fernandez JM et al. Latin American Registry of dialysis and renal transplantation: 1993 annual dialysis data report. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2521-2527.
6. Lindner A, Charra B, Sherrard D et al. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701.
7. Greaves SC, Sharpe DN. Cardiovascular disease in patients with end-stage renal failure. *Aust NZ J Med* 1992; 22: 153-158.
8. Saragoça MA. O coração na insuficiência renal crônica. *J Bras Nefrol* 1991; 13: 117-122.
9. Silva HB, Bortolotto LA, Giorgi DM. Ventricular function by radionuclide ventriculography in malignant hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 210-213.
10. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-192.
11. Kannel WB. Hypertension and the risk of cardiovascular disease. In Laragh JH, Brenner BM (eds). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 2<sup>th</sup> ed. Raven Press: New York, NY, 1995, pp 101-118.
12. Taal MW, Brenner BM. Evolving strategies for renoprotection: non-diabetic chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 523-531.

13. Greene EL, Raji L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 505-513.
14. Silberberg JS, Barre P, Prichard S *et al*. Left ventricular hypertrophy: an independent determinant of survival in end stage renal failure. *Kidney Int* 1989; 36: 286-290.
15. De Lima JJ, Abensur H, Bernardes-Silva H *et al*. Role of arterial hypertension in left ventricle hypertrophy in hemodialysis patients: An echocardiography study. *Cardiology* 1992; 80: 161-167.
16. Wizemann V, Timio M, Alpert MA *et al*. Options in dialysis therapy: significance of cardiovascular findings. *Kidney Int* 1993; 43: S85-S91.
17. Kaplan NM. Renal parenchymal hypertension. In Kaplan NM. (ed). *Clinical Hypertension*, 7<sup>th</sup> ed. Williams & Wilkins: Baltimore, 1998, pp 281-300.
18. Morse SA, Dang DO, Thakur MD *et al*. Hypertension in chronic dialysis patients: pathophysiology, monitoring, and treatment. *Am J Med Sci* 2003; 325: 194-201.
19. London GM, Guerin A, Pannier B *et al*. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992; 20: 10-19.
20. Parfrey PS. Cardiac and cerebrovascular disease in chronic uremia. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 77-80.
21. Nogueira JB. Hipertrofia ventricular esquerda: da hipertensão à insuficiência cardíaca. *Rev Port Cardiol* 1991; 10: 781-786.
22. Washio M, Okuda S, Mizoue T *et al*. Risk factors for left ventricular hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1997; 47: 362-366.
23. Parfrey PS, Griffiths SM, Harnett JD *et al*. Outcome of congestive heart failure, dilated cardiomyopathy hypertrophic hyperkinetic disease, and schemic heart disease in dialysis patients. *Am J Nephrol* 1990; 10: 213-221.
24. Martin LC. Estudo ecocardiográfico da morfologia e função do ventrículo esquerdo de pacientes em tratamento substitutivo da função renal por diálise. Dissertação de Mestrado. Botucatu/Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, 1998.
25. Capelli JP, Kasparian H. Cardiac work demands and left ventricular function in end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 1977; 86: 261-267.
26. Zehnder C, Zuber M, Sulzer M *et al*. Influence of long-term amelioration of anemia and blood pressure control on left ventricular hypertrophy in hemodialyzed patients. *Nephron* 1992; 61: 21-25.
27. Wizemann V, Schäfer R, Kramer W. Follow-up of cardiac changes induced by anemia compensation in normotensive hemodialysis patients with left-ventricular hypertrophy. *Nephron* 1993; 64: 202-206.
28. Sanders C, Frank MS, Rostand SG *et al*. Metastatic calcification of the heart and lungs in end-stage renal disease: detection and quantification by dual-energy digital chest radiography. *AJR* 1987; 149: 881-887.
29. Rostand SG, Sanders C, Kirk KA *et al*. Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure. *Am J Med* 1988; 85: 651-657.
30. Drücke T, Fleury J, Toure Y *et al*. Effect of parathyroidectomy on left-ventricular functions in hemodialysis patients. *Lancet* 1980; 19: 112-114.
31. Goldsmith DJA, Covic A, Sambrook PA *et al*. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron* 1997; 77: 37-43.
32. Bernardi D, Bernini L, Cini G *et al*. Asymmetric septal hypertrophy and sympathetic over activity in normotensive hemodialyzed patients. *Am Heart J* 1985; 109: 539-544.
33. Smith MC, Dunn MJ. Hypertension in renal parenchymal disease. In Laragh JH, Brenner BM (eds). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Raven: NewYork, NY, 1995, pp 1538-1599.
34. Ligtienberg G, Blankestijn PJ, Oey L *et al*. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1999; 340: 1321-1328.
35. Lifschitz MD, Kirschenbaum MA, Rosenblatt SG *et al*. Effect of saralasin in hypertensive patients on chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1978; 88: 23-27.
36. Cannella G, Paoletti E, Delfino R *et al*. Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 659-664.
37. Ducloux D, Jamali M, Chalopin JM. Chronic congestive heart failure associated with bilateral renal artery stenosis. *Clin Nephrol* 1997; 48: 54-55.
38. Raab W. Cardiotoxic substances in the blood and heart muscle in uremia (their nature and action). *J Lab Clin Med* 1944; 2: 715-734.
39. Ianhez LE, Lowen J, Sabbaga E. Uremic myocardiopathy. *Nephron* 1975; 15: 17-28.
40. Massry SG. Cardiovascular complications in chronic renal failure. *Contrib Nephrol* 1987; 54: 177-189.
41. London GM, Fabiani F, Marchais SJ *et al*. Uremic cardiomyopathy: a n inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1987; 31: 973-980.
42. Meggs LG. The cardiocyte as a target for parathyroid hormone in end-stage renal disease. *J Assoc Acad Minor Phys* 1994; 5: 59-61.
43. Park CW, Oh YS, Shin YS *et al*. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 73-81.
44. Amann K, Mall G, Ritz E. Myocardial interstitial fibrosis in uraemia: is it relevant? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 127-128.
45. Amann K, Tornig J, Kugel B *et al*. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int* 2003; 63: 1296-1301.
46. Ritz E, Ruffmann K, Rambašek KM *et al*. Dialysis hypotension-is it related to diastolic left ventricular malfunction? *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 293-297.
47. Ksiazek A. Dopamine-beta hydroxylase activity and catecholamine levels in the plasma of patients with renal failure. *Nephron* 1979; 24: 170-174.
48. Naftilan AJ, Pratt RE, Dzau VJ. Induction of platelet-derived growth factor A-chain and *c-myc* gene expressions by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 1419-1424.
49. Sadoshima J-I, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res* 1993; 73: 413-423.
50. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 809-820.
51. Henegar JR, Brower GL, Kabour A *et al*. Catecholamine response to chronic ANG II infusion and its role in myocyte and coronary vascular damage. *Am J Physiol* 1995; 269: H1564-H1569.
52. Lindpainter K, Pfeffer MA, Kreutz R *et al*. A prospective evaluation of an angiotensin converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 706-711.
53. Izzo JL, Santarosa PR, Larrabe PS *et al*. Increased plasma norepinephrine and sympathetic nervous activity in essential hypertensive and uremic humans: effects of clonidine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: S225-S227.
54. Vendemia F, D'amico G. Antihypertensive therapy in dialyzed patients. *Contrib Nephrol* 1988; 61: 161-170.
55. Venkatesan J, Henrich WL. Cardiac disease in chronic uremia: management. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4: 249-266.
56. Cannella G, Paoletti E, Delfino E *et al*. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long term antihypertensive. *Kidney Int* 1993; 44: 881-886.
57. Akmal M, Perkins S, Kasim SE *et al*. Verapamil prevents chronic renal failure-induced abnormalities in lipid metabolism. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 158-163.
58. Aronoff GR. Pharmacokinetics of nitrendipine in patients with renal failure: comparison to normal subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6: S974-S976.



59. Cice G, Ferrara L, Tagliamonte E *et al.* Angiotensin II receptor inhibitors in hemodialysed uremia patients with arterial hypertension: candesartan cilexetil versus losartan. *Cardiologia* 1999; 44: 1071-1076.
60. Pedro AA, Gehr TW, Brophy DF *et al.* The pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 389-395.
61. Rambause KM, Ritz E, Mall G *et al.* Myocardial hypertrophy in rats with renal insufficiency. *Kidney Int* 1985; 28: 775-782.
62. Morris KP, Skinner JR, Hunter S, Couthard MG. Cardiovascular abnormalities in end stage renal failure: the effect of anaemia or uraemia? *Arch Dis Childhood* 1994; 71: 119-122.
63. Charra B, Caemard E, Cuche M *et al.* Control of hypertension and prolonged survival on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1983; 33: 96-99.
64. Hüting J, Kramer W, Charra B, *et al.* Asymmetric septal hypertrophy and left atrial dilatation in patients with end-stage renal disease on long-term hemodialysis. *Clin Nephrol* 1989; 32: 276-283.
65. Nixon JV, Mitchell JH, McPhaul JJ *et al.* Effect of hemodialysis on left ventricular function. Dissociation of changes in filling volume and in contractile state. *J Clin Invest* 1983; 71: 377-384.
66. Kramer W, Wizeman V, Thormann J *et al.* Mechanisms of altered myocardial contractility during hemodialysis: importance of changes in the ionized calcium to plasma potassium ratio. *Klin Wochenschr* 1985; 63: 272-278.
67. Henrich WL, Hunt JM, Nixon JV. Increased ionized calcium and left ventricular contractility during hemodialysis. *N Engl J Med* 1984; 310: 19-23.
68. Sobue T, Yokota M, Ywase M *et al.* Influence of left ventricular hypertrophy on left ventricular function during dynamic exercise in the presence or absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 91-98.
69. Baczinski R, Massry SG, Kohan R *et al.* Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int* 1985; 27: 718-725.
70. Ruffmann K, Mandelbaum A, Bommer J *et al.* Doppler echocardiographic findings in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 426-431.
71. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence and mortality in the Framingham study. *Ann Int Med* 1969; 71: 89-105.
72. Redaelli B, Cavali A, Latini R *et al.* Multicentre, cross-sectional study of ventricular arrhythmias in chronically haemodialysed patients. *Lancet* 1988; 2: 305-309.
73. Chazan JA, Pono LM. Sudden death in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Dial Transplant* 1987; 16: 447-448.
74. Levy D, Anderson KM, Savage DD *et al.* Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 1988; 108: 7-13.
75. Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1983; 75(3A): 4-11.
76. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB *et al.* The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation* 1987; 73(Suppl I): I26-I33.
77. Gupta S, Dev V, Kumar V *et al.* Left ventricular diastolic function in end-stage renal diseases and the impact of hemodialysis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1427-1430.
78. Devereux RB. Evaluation of cardiac structure and function by echocardiography and other noninvasive techniques. In Laragh JH, Brenner BM (eds). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Raven Press: New York, 1990; pp 1479-1492.
79. Lemmila S, Saha H, Virtanen V *et al.* Effect of intravenous calcitriol on cardiac systolic and diastolic function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998; 18: 404-410.
80. Lima JGG. Alterações cardíacas associadas à uremia crônica. *J Bras Nefrol* 1994; 16: 17-24.
81. Ozkahya M, Ok E, Cirit M *et al.* Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1489-1493.
82. Yoshida WB, Barretti P. Acessos vasculares para hemodiálise. In Maffei FHA, Lastória S, Yoshida WB, Rollo HA (eds.) *Doenças Vasculares Periféricas*, Medsi: Rio de Janeiro 1995, pp 1169-1179.
83. Cannella G, Paoletti E, Ravera G *et al.* Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 260-268.
84. Levy D, Salomon M, D'Agostino R. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786-1793.
85. Muiesan ML, Salvetti M, Rizoni D *et al.* Association of change in left ventricular mass with prognosis during long term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13: 1091-1105.
86. London GM, Pannier B, Guerin AP *et al.* Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2759-2767.
87. Marchais SJ, Guerin AP, Pannier BM *et al.* Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. Influence of body size. *Hypertension* 1993; 22: 876-883.
88. Wang MC, Tsai WC, Chen JY *et al.* Arterial stiffness correlated with cardiac remodelling in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 591-597.
89. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F *et al.* Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int* 2004; 65: 1492-1498.
90. Barberato SH, Pecoito Filho R. Prognostic value of left atrial volume index in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88: 643-650.
91. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW *et al.* Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1291-1299.
92. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S *et al.* Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53: 500-507.
93. Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 514-525.
94. Randon RB, Rohde LE, Comerlato L *et al.* The role of secondary hyperparathyroidism in left ventricular hypertrophy of patients under chronic hemodialysis. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 1409-1416.
95. Fujii H, Kim JI, Abe T *et al.* Relationship between parathyroid hormone and cardiac abnormalities in chronic dialysis patients. *Intern Med* 2007; 46: 1507-1512.
96. Piovesan A, Molineri N, Casasso F *et al.* Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 321-328.
97. Vázquez-Díaz O, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A *et al.* Reversible changes of electrocardiographic abnormalities after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Cardiol J* 2009; 16: 241-245.
98. Nakai S, Akiba T, Kazama J *et al.* Patient Registration Committee of the Japanese Society for Dialysis Therapy, Tokyo, Japan. Effects of serum calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 49-54.
99. Kochi A, Martin LC, Matsubara BB *et al.* Association of left ventricular hypertrophy (LVH) and pulse pressure outcomes evaluated by 44 H ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in hemodialysis patients. In: 20<sup>th</sup> Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 2004, São Paulo/SP. *J Hypertens* 2004; 22: S150-S150.
100. Zannad F, Kessler M, Leheret P *et al.* Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006; 70: 1318-1324.

## ALTERAÇÕES DO SONO E SINTOMAS DEPRESSIVOS EM PACIENTES EM DIÁLISE CRÔNICA

Sonia Maria Holanda Almeida Araujo

Veralice Meireles Sales de Bruin

Elizabeth De Francesco Daher



### INTRODUÇÃO

As alterações do sono são extremamente comuns nos pacientes em diálise e, possivelmente, encontram-se implicadas com má qualidade de vida e elevada mortalidade cardiovascular observadas nesses indivíduos. Os distúrbios do sono nos pacientes com doença renal crônica terminal (DRCT) são complexos, sendo muito comuns insônia, síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS), síndrome das pernas inquietas (SPI), sonolência diurna (SD) e movimento periódico de extremidades (MPE)<sup>1-4</sup>. Comparados à população geral, observa-se que a prevalência das alterações do sono é significativamente mais elevada nos pacientes com uremia crônica que, em geral, não são reconhecidas, o que impede o tratamento apropriado<sup>2,5-7</sup>.

### FISIOLOGIA DO SONO

O sistema Rechtschaffen e Kales subdivide o sono em duas fases gerais: fase REM (*rapid eye movement*), relacionado à fase de movimento ocular rápido, e fase de sono não REM (NREM). O sono NREM, por sua vez, subdivide-se em cinco estágios. A função do sono REM e sono não REM é incerta, mas acredita-se que os estágios 3 e 4 do sono não REM estão associados às funções de restauração da atenção e energia. O sono REM caracterizado no eletroencefalograma (EEG) por ondas de baixa amplitu-

de e frequência mista compreende duas fases as quais são chamadas tônica e outra fásica<sup>8</sup>. A fase REM do sono é mais facilitadora para a ocorrência de apneia do sono<sup>9</sup>.

### FASES DO SONO NREM

As fases ou estágios do chamado sono NREM apresentam características peculiares e intercalam durante a noite com 4 a 6 ciclos em um adulto, com duração média de 90 minutos compreendendo:

**Vigília ou estágio 0** – o registro ao EEG caracteriza-se por ondas rápidas, de baixa amplitude, que indicam alto grau de atividade dos neurônios corticais. O padrão observado é dessincronizado.

**Estágio 1** – funciona como uma zona de transição entre o estado de vigília e o sono, constituindo a fase de adormecimento. Ao EEG, observam-se ondas irregulares e rápidas, do tipo baixa voltagem com surtos de ondas de alta voltagem e frequência elevada ao término desse estágio. Estão presentes movimentos lentos dos olhos, e o tônus muscular é reduzido. Se for acordada nessa fase, a pessoa reagirá rapidamente, negando que estava dormindo. Essa fase pode durar de alguns instantes até 15 minutos e ocupa 3 a 5% da noite de sono.

**Estágio 2** – é a fase de um sono mais leve. As ondas cerebrais ficam mais lentas, e tanto a temperatura corporal como a frequência cardíaca e respiratória diminuem.

Ocorre a sincronização da atividade elétrica central, que reflete a diminuição do grau de atividade dos neurônios corticais no EEG. Nessa fase, os olhos já não respondem a um estímulo suave. Essa fase ocupa metade do tempo total de sono e cada ciclo dura cerca de 20 minutos.

**Estágio 3** – comumente, observa-se combinado ao estágio 4. No EEG estão presentes ondas delta de alta amplitude e baixa frequência (lentas) em mais de 25% do traçado. Os movimentos oculares são raros e o tônus muscular diminui progressivamente, e o corpo começa a entrar no sono profundo. Essa fase é rápida e corresponde a 5% do tempo de sono.

**Estágio 4** – essa fase corresponde não mais que 20% do sono total. As ondas delta do EEG correspondem a mais de 50% do traçado. Os estágios S<sub>3</sub> e S<sub>4</sub> são conhecidos como sono de ondas lentas no EEG ou sono profundo propriamente dito. Essa fase é fundamental para a liberação de hormônio de crescimento e para recuperar células e órgãos. Fisiologicamente, com a transição da vigília para o sono não REM, a pressão sanguínea tende a se reduzir lentamente. Durante o sono REM (fase tônica), a pressão permanece a mesma do sono não REM; no entanto, durante a fase denominada fásica, há um grande aumento da pressão que muitas vezes chega a ultrapassar em 30% o valor basal (repouso). Este fenômeno é explicado pela vasoconstrição generalizada que ocorre durante a fase do sono REM tipo fásica, enquanto tanto na fase tônica como no sono NREM há uma vasodilatação dos principais vasos do sistema circulatório. Durante as fases 3 e 4 do sono NREM ocorre diminuição da pressão arterial (PA). Ao despertar, a pressão recupera-se, qualquer que tenha sido o estágio de sono em que se produz o despertar e qualquer que seja a intensidade da queda tensional durante o sono. O débito cardíaco, assim como a frequência cardíaca, diminui moderadamente durante o sono REM e estágios 3 e 4 do sono NREM.

### ALTERAÇÕES DA ARQUITETURA DO SONO NA UREMIA

Efeitos na arquitetura do sono referem-se às mudanças na quantidade e progressão dos estágios no NREM para os estágios REM do sono<sup>10</sup>. Os primeiros exames de polissonografia para avaliar pacientes em diálise foram relatados nas décadas de 1960 e 1970. Nestes relatórios foram descritos menor tempo total de duração do sono, ciclos de sono irregulares com períodos de sono intercalados com vigília e eficiência reduzida de sono. A eficiência do sono apresenta uma correlação inversa com a função renal e é definida como sendo uma taxa obtida da relação entre o número de horas de sono efetivo dividido pelo total de horas que o paciente permaneceu no leito<sup>11</sup>. Estudos confirmam que o sono desses pacientes é realmente curto e fragmentado, portanto acompanhado de despertares noturnos frequentes e consequentemente eficiência reduzida do sono. A quantidade de tempo em cada estágio do sono varia consideravelmente,

mas foram relatados aumento da quantidade de sono NREM nos estágios 1 e 2, diminuição de ondas lentas e rápido movimento dos olhos<sup>12-14</sup>.

### DEPRESSÃO EM DIÁLISE

A etiologia das alterações do sono em pacientes em diálise não é completamente conhecida, mas acredita-se que vários fatores urêmicos e não urêmicos devem participar da patogênese do distúrbio do sono, possivelmente envolvendo fatores psicológicos, sociodemográficos e biológicos<sup>12,15</sup>. Entre os fatores psicológicos merece destaque a depressão, a qual pode ser tanto causa como o resultado de insônia. Em um estudo com pacientes em diálise apresentando dificuldade de dormir avaliados através do questionário *Pittsburg Quality Index Score* (PSQI), observou-se prevalência de depressão mais elevada quando comparados àqueles que tinham sono normal<sup>2</sup>. Embora as alterações do humor nesses pacientes sejam atribuídas muitas vezes ao estado urêmico, fato que contribui para a falta do diagnóstico correto da depressão, são muitas as condições intrínsecas ao tratamento e à própria doença renal crônica (DRC) que podem gerar conflitos psicológicos pelas restrições impostas pelo tratamento em favor de uma maior sobrevida ou até mesmo pela percepção da gravidade da doença. A depressão é um distúrbio psicológico frequentemente relatado em pacientes em diálise crônica e se associa com aumento da mortalidade e hospitalizações<sup>16-19</sup>. A taxa de prevalência de depressão é de 2 a 4% na comunidade em geral e de 5 a 10% nos serviços de atenção primária<sup>20</sup>. A prevalência de depressão nos pacientes com DRC varia de 20 a 30% e, provavelmente, com a utilização de critérios mais rigorosos esta fica entre 10 e 20%<sup>21-24</sup>. A prevalência de depressão em pacientes com DRCT é ainda maior do que a relatada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e doença arterial coronariana aguda após infarto do miocárdio, 14% e 16%, respectivamente<sup>25,26</sup>. Os sintomas depressivos podem manifestar-se de forma variável quando observados longitudinalmente, parecendo ser mais intensos no início do tratamento dialítico<sup>27</sup>. Entre as modalidades dialíticas, as diferenças na prevalência de depressão é controversa<sup>28-30</sup>. Existe associação entre sintomas depressivos e peritonite em diálise peritoneal, assim como associação com não aderência ao tratamento em pacientes com doença renal avançada, consequentemente com pior prognóstico<sup>31</sup>. Embora após o transplante renal bem-sucedido os pacientes tenham menor risco de depressão quando comparados com aqueles em diálise, a depressão continua sendo um problema relevante mesmo estando transplantados<sup>29,32</sup>.

### DEPRESSÃO E MÁ QUALIDADE DO SONO

A depressão é considerada um fator capaz de prever a má qualidade do sono, não só em hemodiálise (HD) crônica, como também em outras condições clínicas<sup>14,33-36</sup>. De fato, as alterações do sono, como a má qualidade do sono, sonolência excessiva e SAOS, as quais são frequentemente



te relatadas em HD crônica, estão intimamente relacionadas aos sintomas de humor<sup>7,37</sup>. Existem poucos estudos explorando a interface de fatores de risco associados à má qualidade do sono, depressão e sonolência diurna em HD. Um estudo envolvendo mais de 100 casos demonstrou que gênero, depressão, duração da diálise e níveis de hemoglobina constituíram fatores preditivos independentes para má qualidade do sono<sup>38</sup>. O estudo SD-HEMOFOR para avaliar sono e sintomas depressivos em pacientes em HD na cidade Fortaleza envolveu 400 pacientes e utilizou o inventário de depressão de Beck-II (IDB) e um questionário para avaliar a qualidade do sono (PSQI)<sup>24</sup>. Os resultados mostraram que os sintomas depressivos estavam presentes em 19,3% dos pacientes e foram associados com má qualidade do sono. Nesse estudo comprovou-se que as mulheres com doença renal crônica terminal (DRCT) em HD crônica apresentaram maior risco de depressão. Outros fatores de risco para depressão também observados incluem falta de atividade laboral, baixa escolaridade, envelhecimento, presença de diabetes, hipoalbuminemia e prurido<sup>24</sup>.

#### AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO EM PACIENTES EM DIÁLISE

Sintomas somáticos relatados por um paciente cronicamente doente tipo falta de ânimo, anorexia e transtornos do sono podem ser confundidos com sintomas depressivos<sup>39</sup>. É importante se fazer distinção entre sintomas depressivos avaliados por meio de um escore de questionário autoadministrado e o diagnóstico clínico de transtorno depressivo maior definido a partir dos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (DSM-IV)<sup>40</sup>. Até o momento, há uma vasta literatura sobre a identificação de sintomas depressivos em pacientes em diálise utilizando questionários autoaplicáveis como o IDB, *Patient Health Questionnaire* (PHQ) e *Center for Epidemiological Studies Depression Scale* (CES-D) (Tabela 71.1)<sup>27,41-47</sup>. São poucos os estudos que utilizaram entrevista estruturada como DSM-IV e S-CID (*Structured Clinical Interview for Depression*) para o diagnóstico psiquiátrico de depressão clínica em pacientes com DRCT<sup>46,48</sup>. Os critérios do DSM-IV definem uma síndrome clínica presente quando os sintomas têm duração de pelo menos duas semanas, período no qual

o paciente experimenta humor deprimido ou anedonia, e exibe minimamente cinco dos nove domínios de sintomas do DSM-IV (Quadro 71.1)<sup>40</sup>. Para o diagnóstico de depressão, o padrão-ouro é a entrevista com base estruturada no DSM-IV<sup>42</sup>.

Atualmente não existe consenso sobre quando avaliar e qual o melhor método de rastreamento da depressão em pacientes em HD. A diretriz lançada em 2005 pela *National Kidney Foundation* sugere que todo paciente em diálise deve ser avaliado pela equipe multidisciplinar (médico/psicólogo/assistente social) no início da diálise e subsequentemente pelo menos a cada dois anos<sup>49</sup>. Mais recentemente, outros autores recomendam que pacientes com DRCT sejam rastreados para sintomas depressivos no início do tratamento dialítico, com 3 e 6 meses depois do início da terapia dialítica e a partir de então anualmente<sup>21,45</sup>. Embora tenha sido demonstrado que questionários autoaplicáveis para depressão não podem ser usados apropriadamente para o diagnóstico de um trans-

Quadro 71.1 – Critérios para diagnóstico de depressão\*.

1. Estado deprimido: sentir-se deprimido a maior parte do tempo
2. Anedonia: interesse diminuído ou perda de prazer para realizar as atividades de rotina
3. Sensação de inutilidade ou culpa excessiva
4. Dificuldade de concentração: habilidade frequentemente diminuída para pensar e concentrar-se
5. Fadiga ou perda de energia
6. Distúrbios do sono: insônia ou hipersônia praticamente diárias
7. Problemas psicomotores: agitação ou atraso psicomotor
8. Perda ou ganho significativo de peso, na ausência de regime alimentar
9. Ideias recorrentes de morte ou suicídio

\* De acordo com o número de itens respondidos afirmativamente, o estado depressivo pode ser classificado em três grupos:

1. Depressão menor: 2 a 4 sintomas por duas ou mais semanas, incluindo estado deprimido ou anedonia
2. Distímia: 3 ou 4 sintomas, incluindo estado deprimido, durante dois anos, no mínimo
3. Depressão maior: 5 ou mais sintomas por duas semanas ou mais, incluindo estado deprimido ou anedonia

Fonte: American Psychiatric Association<sup>40</sup>.

Tabela 71.1 – Escalas de rastreamento de depressão validadas para uso em pacientes com DRT.

Escala de depressão	Características*	População geral** Nível de corte do escore	DRT Nível de corte do escore
IDB-II	21 itens; escore 0-63	≥ 10	≥ 14-16
CES-D	20 itens; escore 0-60	≥ 16	≥ 18
PHQ	9 itens; escore 0-27	≥ 10	≥ 10

DRT = doença renal terminal; IDB-II = inventário de depressão de Beck; CES-D = *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*; PHQ = *Patient Health Questionnaire*.

\* Escores mais elevados representam maior gravidade de sintomas depressivos.

\*\* Refere-se aos níveis de corte validados na população geral. Adaptado de Hedayati and Finkelstein<sup>21</sup>.

torno depressivo em pacientes de HD, estas escalas, por serem de fácil administração, podem, sem problemas maiores, ser aplicadas com rapidez, enquanto o paciente dialisa, são muito úteis para identificar pacientes com alto risco de depressão<sup>16,45,46,50</sup>. Esse aspecto da atenção ao doente renal torna-se bastante pertinente diante da elevada demanda na prática nefrológica, para se diagnosticar e tratar comorbidades em pacientes com DRC avançada.

### INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

O IDB originalmente foi editado em 1961, depois reeditado em 1988, e passou por outra atualização em 1996 (IDB-II)<sup>51-53</sup>. Trata-se de um questionário previamente validado para rastrear sintomas depressivos e largamente utilizado em pacientes com DRC por apresentar alta correlação com os critérios de diagnóstico psiquiátrico<sup>52</sup>. O IDB-II foi avaliado em uma grande amostra de estudantes universitários de São Paulo e mostrou-se eficaz para discriminar sintomas depressivos<sup>54</sup>. Alguns autores defendem que um ponto de corte entre 14 e 16 para o IDB-II confere sensibilidade e especificidade para fazer o diagnóstico psiquiátrico de depressão em pacientes com DRC<sup>45,47</sup>. Embora muitos autores tenham relatado associação entre depressão e mortalidade em pacientes com doença renal terminal, essa associação não foi observada em todos os relatos<sup>27,47,55</sup>. Kimmel *et al* mostraram que depressão é capaz de prever a mortalidade em pacientes em tratamento dialítico quando foi utilizado diagnóstico mediante avaliações múltiplas longitudinais<sup>27</sup>.

### TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Vários pequenos estudos avaliaram o tratamento da depressão por meio do emprego de fármacos e de medidas não farmacológicas. Entre as medidas terapêuticas não farmacológicas avaliadas em pacientes com DRT que tiveram algum sucesso, sobressaem a mudança do regime dialítico e outras estratégias igualmente aplicadas à população geral como emprego da psicoterapia, exercícios físicos, terapia comportamental cognitiva (Quadro 71.2)<sup>56-61</sup>.

O grau de emprego de antidepressivos em pacientes com DRT em tratamento dialítico é muito baixo e pode ser porque a eficácia e segurança das drogas antidepressivas na insuficiência renal não são claramente estabele-

cidas. Um grande ensaio clínico randomizado controlado com placebo *Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial* (SADHART) mostrou tendência a um efeito benéfico dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI) na evolução cardiovascular em pacientes com angina instável e infarto do miocárdio<sup>62</sup>. Entretanto, para esse estudo foram excluídos indivíduos com significativa disfunção renal. Na tabela 71.3 estão listados os fármacos antidepressivos comuns e potenciais efeitos colaterais em pacientes com disfunção renal. Vale salientar que, em face da inexistência de grandes ensaios clínicos bem controlados para testar a segurança dos medicamentos antidepressivos em indivíduos com IRT, os autores recomendam que estes devem ser monitorizados de perto para os efeitos colaterais, especialmente quando se considerar o escalonamento da dose<sup>21</sup>.

### PRINCIPAIS ALTERAÇÕES DO SONO NA UREMIA E MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

Além da insônia, pacientes renais sofrem de sonolência diurna, dificuldade de despertar, síndrome das pernas inquietas e distúrbios respiratórios associados. Medidas de avaliação do sono incluem o uso de questionários específicos, avaliação do ritmo sono-vigília por meio de actigrafia e registro do sono mediante polissonografia noturna<sup>63</sup>. A avaliação objetiva da arquitetura do sono por meio de polissonografia inclui eletroencefalografia, eletro-oculografia, eletromiografia, quantificação do esforço respiratório (por pletismografia), oximetria de pulso e avaliação da frequência cardíaca. O uso de questionários constitui ferramenta útil e validada para o rastreamento e/ou diagnóstico do padrão de qualidade do sono em população de risco<sup>63</sup>. Vale comentar que os resultados provenientes desses questionários apresentam limitações próprias das avaliações dependentes de percepção subjetiva e sinceridade dos pacientes<sup>64</sup>. Uma avaliação subjetiva nem sempre se relaciona com os métodos objetivos de pesquisa sobre o sono. Por sua vez, existem evidências de que a ausência de relação entre as medidas subjetivas e objetivas do sono, na verdade, significa que essas medidas avaliam aspectos diferentes<sup>65</sup>. O questionário do sono (PSQI), uma escala que avalia a qualidade de sono, teve recentemente sua tradução validada para o português do Brasil<sup>66,67</sup>. A escala de sonolência de Epworth (ESE), para avaliar a sonolência diurna, o qual também foi traduzido e validado para o português do Brasil<sup>68,69</sup>. O Questionário de Berlim utilizado para avaliar risco de SAOS foi validado na população geral e adaptado para o português do Brasil<sup>70,71</sup>. O diagnóstico de SPI é realizado nos indivíduos que preenchem os quatro critérios clínicos do questionário do Grupo Internacional de Estudo em Síndrome das Pernas Inquietas (IRLSSG)<sup>72</sup>. Nos casos com SPI, uma escala adicional para avaliar a gravidade dos sintomas pode ser aplicada<sup>73</sup>. O questionário para diagnóstico para SPI também foi traduzido e validado para o português no Brasil<sup>74</sup>.

Quadro 71.2 – Tratamento não farmacológico da depressão.

1. Psicoeducação
2. Aconselhamento, incluindo a terapia cognitivo-comportamental
3. Programas de exercícios
4. Modificações do regime de tratamento de diálise
5. Tratamento da ansiedade
6. Abordagem das dificuldades maritais e em família, e outras relações de apoio, incluindo sobrecarga do cuidador
7. Explorar terapias alternativas, tais como higiene do sono, meditação, relaxamento muscular e música

Adaptado de Hedayat and Finkelstein<sup>21</sup>.

Tabela 71.3 – Fármacos antidepressivos comuns e potenciais efeitos colaterais em pacientes com DRC.

Fármacos antidepressivos	Efeitos colaterais	Uso em pacientes com DRC
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina)	Disfunção sexual, sintomas GI, sintomas de SNC, risco de hemorragia	Citalopram: cautela (em face dos metabólitos) Fluoxetina: cuidado (em face da longa meia-vida) Paroxetina: usar doses mais baixas Sertralina: não se recomenda ajuste de dose
Inibidores da recaptação de serotonina (venlafaxina)	Acúmulo de metabólitos tóxicos, disfunção sexual, hipertensão	Reduzir a dose em DRC leve/moderada Usar com cuidado
Moduladores da serotonina (nefazodona, trazodona)	Acúmulo de metabólitos, sintomas de SNC, hipotensão, arritmias cardíacas, insuficiência hepática (nefazodona)	Evitar seu uso em pacientes com doença cardíaca ou hipotensão
Noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos (mirtazapina)	Sedação, ganho de peso	Administrar antes de dormir, reduzir dose
Inibidores da recaptação de dopamina-norepinefrina (bupropiona)	Acúmulo de metabólitos tóxicos	Uso com cuidado (em face dos seus metabólitos)
Tricíclicos e tetracíclicos (amitriptilina, desipramina, doxepina, nortriptilina)	Sintomas do SNC, efeitos anticolinérgicos, prolongamento do intervalo QTc, arritmia cardíaca, hipotensão ostostática	Evitar se possível em face dos efeitos colaterais cardíacos
Inibidores da monoamino-oxidase (fenelzina, selegilina, tranilcipromina)	Interações com drogas, ↑ da atividade simpática (com ingestão de alimentos contendo tiramina)	Evitar se possível em função de sua elevada interação medicamentosa e efeitos colaterais

DRC = doença renal crônica; GI = gastrointestinal; SNC = sistema nervoso central. Adaptado de Hedayati and Finkelstein<sup>21</sup>.

## SONOLÊNCIA DIURNA

Acredita-se que sonolência diurna esteja associada a várias condições que levam à fragmentação do sono, tais como insônia, SAOS, SPI, movimentos periódicos de extremidades e, por último, uso de medicamentos com efeitos sobre o sistema nervoso central, os quais não raramente são prescritos para esses pacientes<sup>7</sup>. Os relatos de prevalência de SD em pacientes com DRCT revelam grande variabilidade (11,8 a 77,1%). O estudo SD-HEMOFOR de Araujo *et al*, envolvendo uma grande número de pacientes em HD crônica, mostrou que sonolência afeta 27% dos pacientes, e foi independentemente associada com AVC, anemia e a pacientes com alto risco de apneia do sono<sup>75</sup>. Na população geral, a taxa observada de SD situa-se acima de 2,5%<sup>76</sup>. Possivelmente, condições observadas no estado urêmico, como encefalopatia subclínica, elevações do paratormônio (PTH), anemia, acúmulo de metabólitos da creatinina, níveis baixos de tirosina (precursor da norepinefrina) e agonistas dopaminérgicos podem desempenhar um papel na SD<sup>77</sup>. Durante a HD, ocorrem rápidas mudanças nos níveis séricos de eletrólitos, equilíbrio acidobásico e osmolaridade, que, juntamente à eventual remoção de substâncias promotoras do sono, constituiriam mecanismos para fragmentação do sono, fadiga e sonolência<sup>78</sup>. Vários outros fatores relacionados com padrões metabólicos, regularidade da atividade social, níveis de neurotransmissores e prurido quando presente podem alterar o ritmo sono-vigília e causar má qualidade do sono nesses pacientes<sup>79,80</sup>. Sonolência diurna excessiva aumenta o risco de acidentes de carro ou com instrumentos de trabalho, deteriora o estado de saúde e a qualidade de vida e pode aumentar a mortalidade<sup>81</sup>.

## SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

A SPI é uma condição sensitivo-motora caracterizada pela necessidade irresistível de mover os membros inferiores, acompanhada de sensação desagradável. Este transtorno, que geralmente se torna mais aparente durante o repouso, pode interferir significativamente no sono. Sabe-se que SPI pode manifestar-se sem nenhuma causa identificável. SPI primária é familiar em até dois terços dos pacientes. SPI também pode ser secundária a uma série de condições, incluindo a deficiência de ferro, a gravidez, a DRCT, talvez, a neuropatia<sup>82</sup>. Portadores de SPI apresentam dificuldade para iniciar o sono em virtude da inquietação, que é aliviada pelo movimento das extremidades. Segundo uma revisão que considerou estudos recentes, a prevalência oscilou entre 6,6 e 80%<sup>83</sup>. Araujo *et al* relatam prevalência de SPI em pacientes em HD de 21,5%, com média de idade 48,8 ± 13,8 anos, mais frequente em mulheres<sup>84</sup>. Nesse estudo envolvendo 400 pacientes, sendo 86 indivíduos acometidos de SPI, 16% referiram sintomas antes da HD e história familiar de SPI e 9% se sentiam incomodados durante a sessão dialítica. Os fatores associados com SPI foram hemoglobina mais baixa, insônia, sonolência diurna, maior risco para SAOS e depressão<sup>84</sup>. Previamente, a SPI havia sido associada à interrupção das sessões de diálise, polineuropatia diabética ou urêmica, baixa concentração de PTH, fatores genéticos, hábitos, piora da qualidade de vida e aumento significativo da mortalidade<sup>15</sup>.

### Fisiopatologia da SPI

A patogênese da síndrome das pernas inquietas provavelmente envolve a interação da deficiência de ferro sis-



têmica ou cerebral e prejudicada neurotransmissão dopaminérgica no subcórtex do cérebro. O tratamento com levodopa tem sido associado com efeito rebote ou amplificação dos sintomas de SPI, consequentemente, os agonistas da dopamina tornaram-se tratamento de primeira linha<sup>85</sup>.

**Síndrome das pernas inquietas e doença cardiovascular** – resultados de estudos epidemiológicos sugerem uma possível relação entre SPI e hipertensão e apontam para uma relação entre SPI e doença cardiovascular (DCV)<sup>86</sup>. Araujo *et al* descrevem hipertensão associada com SPI moderada/grave<sup>84</sup>. Uma explicação plausível para um estado de hiperatividade simpática em SPI/MPE (movimento periódico de extremidades) que poderia acarretar hipertensão e DCV foi proposta. O mecanismo hipotético em que um desequilíbrio entre a atividade simpática pré-ganglionar mediadora de resposta medular à dopamina levou em consideração que a diminuição de dopamina inibe a atividade simpática pré-ganglionar, assim, na sua ausência, o tônus simpático basal pode aumentar<sup>86,87</sup>.

### Tratamento da SPI

Correção do problema subjacente, sempre que possível, é importante nas formas secundárias de SPI<sup>85</sup>. A terapia de reposição de ferro é sugerida para todos os pacientes com SPI. Mesmo aqueles pacientes sem deficiência de ferro podem responder favoravelmente. Medidas não farmacológicas, como atividades mentais de alerta, evitar fatores agravantes e exercícios de alongamento das pernas são recomendáveis. Segundo um algoritmo para o tratamento da síndrome das pernas inquietas, o tratamento farmacológico para SPI pode ser iniciado com benzodiazepínicos<sup>88</sup>. Clonazepam, 0,5mg antes de dormir, pode ser uma opção terapêutica, embora alguns autores sugiram iniciar o tratamento com pramipexol (0,125mg) ou ropinirole (0,25mg), considerados eficazes e bem tolerados, quando administrados aproximadamente 1 hora antes do ataque regular dos sintomas<sup>89</sup>. Naqueles pacientes que não toleram os agonistas dopaminérgicos, uma alternativa é utilizar a associação levodopa/carbidopa, 25/100mg<sup>90</sup>. A gabapentina, um fármaco da classe anticonvulsivante análogo de GABA, pode ser bem tolerada e destituída de efeitos sedativos. Nos casos mais resistentes, o emprego de opioides de alta potência mostrou-se eficaz em grande número de pacientes, mas a experiência com pacientes em diálise usando essa droga é bastante desencorajadora<sup>91</sup>. Especialistas recomendam o uso mais liberal de agonistas de opioides de baixa potência mesmo nas formas não refratárias tomadas antes de se deitar, tais como codeína 30-60mg, usualmente em combinação com acetaminofeno, e tramadol 50 a 100mg ao deitar<sup>88</sup>. Pacientes em HD com SPI podem apresentar melhora substancial dos sintomas após transplante renal bem-sucedido<sup>92</sup>. Estudo realizado com pacientes submetidos ao transplante renal evidenciou prevalência de SPI semelhante à observada na população geral, e apresentavam pior qualidade de vida quando comparados com pacientes transplantados sem SPI<sup>93</sup>.

### SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Síndrome de apneia obstrutiva do sono é caracterizada por obstrução das vias aéreas superiores (orofaringe e nariz) de forma parcial ou total, transitória, repetitiva durante o sono, causando hipoxemia intermitente, distúrbio do sono, sonolência diurna com risco de acidentes, DCV como hipertensão arterial, AVC, doença coronariana, arritmias cardíacas. Apneia obstrutiva do sono é definida como uma pausa na respiração com duração  $\geq 10$  segundos associada com esforço ventilatório em curso<sup>94</sup>. Na hipopneia ocorre um decréscimo parcial na ventilação com queda na saturação de oxigênio apesar do esforço ventilatório em curso. O número médio de apneias e hipopneias por hora de sono, medidas durante polissonografia, compreende o índice de apneia e hipopneia (IAH). SAOS está presente quando o IAH é  $\geq 5$  eventos por hora. O IAH também pode ser usado para classificar a gravidade da SAOS ou monitorar resposta ao tratamento<sup>94</sup>. No Brasil, estudo epidemiológico na população geral evidenciou prevalência de 32,8%<sup>95</sup>. Foi demonstrado que, em pacientes de diálise, a prevalência de pacientes em risco de SAOS diagnosticado pelo questionário de Berlim foi de 30%<sup>1,75</sup>. A ocorrência frequente de SAOS em pacientes renais pode ser explicada além da azotemia, pelo menos em parte, pela presença de comorbidades significativas claramente associadas à SAOS, tais como *diabetes mellitus*, doença cardíaca isquêmica, hipertensão e insuficiência cardíaca, condições intrinsecamente relacionadas com SAOS<sup>96</sup>. Na população geral, a SAOS é a maneira mais frequente de apneia do sono, enquanto nos pacientes em diálise crônica a apneia central e a apneia obstrutiva são quase igualmente representadas. Isso, provavelmente, ocorre em razão da alta prevalência de insuficiência cardíaca associada com apneia central em pacientes sob diálise<sup>97</sup>. Para a suspeita diagnóstica de SAOS, são necessários anamnese detalhada e exame físico minucioso para se identificar fatores de risco. Os sintomas podem ser insidiosos, sendo mais frequentes: sonolência diurna excessiva, cefaleia, fadiga, dificuldade de se concentrar, roncos e engasgo durante o sono, hipertensão grave, mau controle glicêmico<sup>98</sup>.

### Fisiopatologia da SAOS

Durante a fase REM do sono, a respiração torna-se rápida e irregular, com hipotonia dos músculos respiratórios e aumento da resistência das vias aéreas superiores, o que contribui para o aparecimento de apneias. Durante a apneia, ocorre redução da frequência cardíaca relacionada ao aumento do tônus vagal e no fim de cada evento ocorrem súbitas elevações tanto da frequência cardíaca quanto da PA, através do aumento do sistema autonômico simpático<sup>99,100</sup>. A simples presença de hipoxemia isolada não explica os eventos necessários para a estimulação simpática e o desenvolvimento das alterações cardiovasculares que se seguem<sup>101-103</sup>. Talvez um somatório de eventos como hipoxemia, hipercapnia, acidose, aumento da pressão negativa intratorácica e despertar sub-

sequente possa explicar melhor como são desencadeados os fenômenos que levam às alterações cardiovasculares<sup>104</sup>. Permanecem controversos os possíveis mecanismos pelos quais estas elevações repetidas, cíclicas e transitórias da PA poderiam levar à hipertensão arterial sistêmica durante as 24 horas do dia<sup>105</sup>. Experimentalmente, observa-se que algumas classes de drogas anti-hipertensivas, como os betabloqueadores, melhoram a SAOS<sup>106</sup>.

### SAOS e risco cardiovascular

A SAOS foi identificada como um importante fator de risco para as DCV na população geral<sup>107</sup>. Existem evidências de que ela está envolvida na fisiopatologia das DCV, principal causa de morte em pacientes com insuficiência renal crônica<sup>9</sup>. Pesquisa analisando 50 pacientes em diálise, sem doença pulmonar, apneia primária e sem outras doenças que pudessem causar secundariamente a apneia do sono, mostrou que redução de 1% na saturação de oxigênio se associou a aumento de 33% no risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, e risco cinco vezes maior nos pacientes com SpO<sub>2</sub> média inferior a 95%<sup>108</sup>. Foi demonstrado que, durante os episódios de apneia, a pressão intra-arterial tem aumento súbito e significativo, em razão de um crescimento na atividade nervosa simpática<sup>108</sup>. Em um estudo prospectivo com duração de oito anos, que incluiu 709 pacientes, seus autores compararam a razão de chance para a presença de hipertensão arterial de acordo com o índice de apneia-hipopneia (IAH) ou número de eventos/hora, e os achados evidenciaram que, quanto maior a gravidade da SAOS, maior o risco de hipertensão arterial ao longo do seguimento<sup>109</sup>. Estes dados foram posteriormente confirmados em estudo baseado na comunidade<sup>110</sup>. Estudo recente com pacientes em HD mostrou alto risco de SAOS associado com hipertensão, sobrepeso/obesidade, idade avançada e depressão<sup>75</sup>. Foi descrito ainda que portadores da SAOS apresentam maior gravidade de sonolência diurna, fadiga e disfunção cognitiva<sup>111</sup>.

### Tratamento da SAOS

Até 1981, quando Sullivan *et al* descreveram o uso de pressão positiva contínua (CPAP) por via nasal para tratar SAOS, o tratamento consistia de traqueostomia<sup>112</sup>. O CPAP utiliza uma pressão para manter a permeabilidade das vias aéreas. O tratamento da SAOS por CPAP reverte tanto a função cognitiva e psicológica, como a sonolência diurna<sup>113</sup>. Do ponto de vista cardiovascular contribui para o controle da PA, remodelamento cardíaco e melhora da função cardíaca, inclusive seu sistema de condução, e maior sensibilidade à ação da insulina<sup>98</sup>. Uma vez diagnosticada SAOS, o tratamento com CPAP deve ser iniciado, no entanto, nos casos leves, um aparelho oral qualificado por ortodontista pode ser aceitável. Dispositivos diferenciados e a utilização de umidificadores podem ser úteis para pacientes que lutam com adesão. A adesão ao CPAP é considerada satisfatória quando o paciente utiliza o aparelho por mais de 5 horas por noite<sup>114</sup>. Mudanças do comportamento e estilo de vida estão

indicados na maioria dos pacientes que apresentam SAOS<sup>115</sup>. Isto inclui perda de peso, adoção de postura de decúbito lateral durante o sono naqueles que pioram com a posição supina. O paciente deve, também, abster-se de bebidas alcoólicas e medicamentos que causam inibição do sistema nervoso central, como as benzodiazepinas e agonistas de benzodiazepinas, barbituratos, anti-histamínicos, opioides e certos antidepressivos que causam sedação ou ganho de peso<sup>115</sup>. A conversão de diálise crônica intermitente durante 4 horas, 3 vezes por semana, para diálise noturna e diálise diária foi seguida de importante melhora dos eventos de apneia do sono. Beecroft *et al* relatam aumento do tamanho da faringe dos pacientes com apneia obstrutiva do sono quando passaram a fazer diálise noturna<sup>116</sup>. Apneia do sono melhora em alguns dos pacientes que se submetem a transplante renal bem-sucedido<sup>117</sup>.

### INSÔNIA

Pacientes com insônia apresentam sonolência diurna decorrente da dificuldade de iniciar o sono ou permanecer dormindo, ou mesmo ter a sensação de não ter tido um sono restaurador, ou seja, má qualidade do sono<sup>118</sup>. A mais recente classificação de insônia lançada por grupo internacional de estudiosos – *International Classification of Sleep Disorders, Second Edition (ICSD-2)* divide a insônia em várias categorias, incluindo uma forma associada com condição médica, alterações do sono, distúrbio psiquiátrico, neurológico, assim como relacionada com medicação ou uso de drogas<sup>119</sup>. A prevalência de insônia na população geral varia muito em função da definição e classificação adotada. Foi observada que em muitos casos uma proporção significativa da população com queixas de sono não se encaixa na classificação do ICSD-2 nem na estabelecida pelo DMS-IV<sup>120</sup>. A prevalência de insônia aumenta com a idade e associa-se com comorbidades físicas e psiquiátricas<sup>121</sup>. Aproximadamente 28% da população em países industrializados reporta distúrbio do sono em algum momento de suas vidas e aproximadamente 10% sofre de insônia crônica<sup>122</sup>. É bem estabelecida a associação de insônia e a curta duração do sono com depressão e mortalidade<sup>123</sup>. Em pacientes sob tratamento dialítico, o problema de insônia é muito mais comum. Existem relatos de que a prevalência de dificuldade de dormir para pacientes em diálise é em torno de 70%<sup>11</sup>. Um estudo envolvendo 20 clínicas de diálise na Itália, totalizando 883 pacientes que responderam a um questionário de insônia, mostrou prevalência de insônia de 69,3%, taxa esta claramente bem mais elevada do que aquela descrita na população geral<sup>6,122</sup>. No estudo SD-HEMOFOR, os fatores de risco para a má qualidade do sono presente em 57% dos 400 indivíduos em HD foram: idade avançada, insuficiência cardíaca, baixo IST e sintomas depressivos<sup>75</sup>. Sabbatini *et al* relatam elevada prevalência de insônia, tendo como seus maiores fatores de risco a idade, maior tempo de tratamento dialítico e PTH elevado<sup>33</sup>.

A prevalência de insônia é substancialmente menor em pacientes que tiveram um transplante renal quando comparados com indivíduos em lista de espera, a qual foi semelhante àquela relatada na população geral, mas existem controvérsias quanto a esse achado<sup>124,125</sup>.

### Tratamento da insônia

Os problemas de sono nos paciente em diálise são subdiagnosticados e consequentemente subtratados<sup>126</sup>. Apesar de existirem poucos estudos abordando o tratamento na população em diálise, recomenda-se que todos os pacientes com insônia associada a condições médicas e alterações do sono conhecidas devem receber tratamento para esses problemas para prevenir a precepitação ou agravamento da insônia. Mesmo antes de se indicar um tratamento intervencionista, os pacientes devem ser aconselhados a adotar medidas que visam ao controle dos estímulos e de higiene do sono. Essas ações tendem a melhorar e a manter a boa qualidade do sono. A terapia comportamental cognitiva (TCC) compreende higiene do sono, relaxamento, estímulo ao controle do sono mais restrição do sono. Existe eficácia comprovada através de ensaios clínicos randomizados na população geral com esse tratamento<sup>127</sup>. Idealmente, a TCC deveria ser feita em todos os indivíduos com insônia que necessitam de intervenção terapêutica, embora seja particularmente recomendado seu emprego nas situações em que o efeito adverso da droga pode ser crítica. Um pequeno estudo para o tratamento de insônia mostrou resultado favorável com TCC em pacientes em diálise peritoneal<sup>128</sup>. Foi evidenciado por meio de estudos comparando a TCC em combinação com a farmacoterapia e farmacoterapia isolada que os benefícios da TCC parecem persistir mesmo depois do tratamento ativo da intervenção terapêutica cognitiva comportamental. Para os pacientes que não melhoram a despeito do emprego da TCC, os especialistas sugerem que se acrescente um fármaco por seis a oito semanas. Se o problema está em iniciar o sono, o ideal é utilizar droga de ação curta como lorazepam, zolpidem ou agonistas seletivos dos receptores da melatonina (ramelteon). O zaleplon, indutor do sono, não benzodiazepínico de ação curta, foi avaliado e mostrou-se droga útil em pacientes urêmicos<sup>129</sup>. Para pacientes que apresentam dificuldade de se manter dormindo, a preferência é para medicamentos com ação longa (zolpidem de apresentação estendida, temazepam, estazolam e doxepina), embora exista o risco de sonolência diurna, tonturas ou vertigens. O emprego isolado de indutores do sono por longo prazo não é adequado, e recomenda-se a diminuição escalonada da medicação quando ocorrer resposta favorável ao tratamento com a terapia mista. Mais recentemente, tem havido evidência sobre o emprego de dialisato frio durante a diálise na melhora do sono na noite seguinte, talvez em parte pela diminuição da atividade simpática<sup>130</sup>. PTH elevado foi associado com maior risco de insônia em alguns relatos<sup>33</sup>. A paratireoidectomia total realizada em 16 pacientes com autoimplante de tecido paratireoidiano foi seguida de melhora da quali-

dade do sono<sup>131</sup>. O transplante renal está associado com melhor sobrevida e qualidade de vida, comparado com diálise. De fato, muitas alterações do sono melhoram ou até mesmo desaparecem depois de um transplante renal bem-sucedido, entretanto a qualidade do sono permanece baixa, e a prevalência de queixas de sono, embora mais baixa que nos pacientes em diálise, é muito maior do que na população geral<sup>125</sup>.

### PAPEL DAS COMORBIDADES NAS ALTERAÇÕES DO SONO

Foi descrita associação altamente significativa entre distúrbio do sono e comorbidades em um dos primeiros estudos a examinar essa relação<sup>132</sup>. O envelhecimento da população contribui para o aumento da idade das populações em diálise, e a associação com múltiplas comorbidades é inevitável, ocasionando tanto uma piora da qualidade de vida quanto um aumento da mortalidade nesses pacientes.

### AVALIAÇÃO DE COMORBIDADES – ESCORES DE GRAVIDADE

O uso de escores de gravidade da doença é de grande valor, e uma ferramenta útil é o índice de comorbidades de Charlson (ICC), inicialmente desenvolvido para a população geral<sup>133</sup>. Este índice foi adaptado para prognosticar sobrevida em uma população com uremia crônica tratada por HD e diálise peritoneal contínua<sup>134</sup>. Fried *et al* conduziram um estudo longitudinal com pacientes iniciando tratamento dialítico, e esses autores observaram que, quando o escore de ICC era 4, a taxa de mortalidade ao ano era de 10%, e quando o escore de ICC aumentava para 8, a taxa de mortalidade aumentava para 60% ao ano<sup>135</sup>. Um estudo envolvendo 1.205 pacientes com DRC permitiu comparar o ICC com outros dois índices de comorbidades, avaliando a consistência com risco de mortalidade em pacientes com DRC. Nesse estudo, foi demonstrado que o ICC foi o que apresentou maior consistência com o risco de mortalidade nesses pacientes<sup>136</sup>. Portanto, o ICC parece ser um bom índice para avaliar o risco de mortalidade nos pacientes em diálise. Um dos primeiros estudos avaliando a relação entre o escore do ICC e o transtorno do sono em pacientes em diálise mostrou que o ICC médio observado em pacientes com transtornos do sono foi de 4,1, alcançando escore de 6,8 nos pacientes com transtornos do sono clinicamente evidentes<sup>132</sup>. A gravidade das comorbidades é capaz de prever de forma independente os transtornos do sono<sup>137</sup>.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora haja escassez de publicações sobre o tratamento das alterações do sono e distúrbios psicológicos de pacientes em diálise, a avaliação das queixas relacionadas a esses problemas deve ser realizada periodicamente. A avaliação sistemática de comorbidades é necessária tanto



em pacientes incidentes quanto prevalentes em diálise. A identificação dos fatores relacionados às alterações do sono e do humor nos pacientes submetidos à HD pode contribuir para modificar a abordagem terapêutica e possivelmente exercer influência sobre a morbidade e o prognóstico desses pacientes. Mais estudos focando intervenções preventivas e terapêuticas devem ser realizados em pacientes com doença renal crônica em estágio avançado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mucus I, Molnar MZ, Rethelyi J *et al.* Sleep disorders and illness intrusiveness in patients on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1815-1822.
- Iliescu EA, Coo H, McMurray MH *et al.* Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 126-132.
- Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C *et al.* Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 900-909.
- Shayamsunder AK, Patel SS, Jain V *et al.* Sleepiness, sleeplessness, and pain in end-stage renal disease: distressing symptoms for patients. *Semin Dial* 2005; 18: 109-118.
- Kosmadakis GC, Medcalf JF. Sleep disorders in dialysis patients. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 919-927.
- Merlino G, Piani A, Dolso P *et al.* Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 184-190.
- Novak M, Shapiro CM, Mendelssohn D *et al.* Diagnosis and management of insomnia in dialysis patients. *Semin Dial* 2006; 19: 25-31.
- Rechtschaffen A, Kales A (eds). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Washington, 1968.
- Adesun GA, Rosas SE. The impact of obstructive sleep apnea on chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 378-383.
- Hori T, Sugita Y, Koga E *et al.* Proposed supplements and amendments to 'A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects', the Rechtschaffen & Kales (1968) standard. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 305-310.
- Iliescu EA, Yeates KE, Holland DC. Quality of sleep in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 95-99.
- Wadhwa NK, Seliger M, Greenberg HE *et al.* Sleep related respiratory disorders in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992; 12: 51-56.
- Hallett MD, Burden S, Stewart D *et al.* Sleep apnea in ESRD patients on HD and CAPD. *Perit Dial Int* 1996; 16(Suppl 1): S429-S433.
- Parker KP. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 131-143.
- Parker KP, Bliwise DL, Bailey JL *et al.* Polysomnographic measures of nocturnal sleep in patients on chronic, intermittent daytime haemodialysis vs those with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1422-1428.
- Lopes AA, Bragg J, Young E *et al.* Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int* 2002; 62: 199-207.
- Lopes AA, Albert JM, Young EW *et al.* Screening for depression in hemodialysis patients: associations with diagnosis, treatment, and outcomes in the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 66: 2047-2053.
- Boulware LE, Liu Y, Fink NE *et al.* Temporal relation among depression symptoms, cardiovascular disease events, and mortality in end-stage renal disease: contribution of reverse causality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 496-504.
- Hedayati SS, Bosworth HB, Briley LP *et al.* Death or hospitalization of patients on chronic hemodialysis is associated with a physician-based diagnosis of depression. *Kidney Int* 2008; 74: 930-936.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O *et al.* The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289: 3095-3105.
- Hedayati SS, Finkelstein FO. Epidemiology, diagnosis, and management of depression in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 741-752.
- Hedayati SS, Minhajuddin AT, Toto RD *et al.* Prevalence of major depressive episode in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 424-432.
- Andrade CP, Cruz MC, Urrutia M *et al.* Evaluation of depressive symptoms in patients with chronic renal failure. *J Nephrol* 2010; 23: 168-174.
- Araujo SM, de Bruin VM, Daher ED *et al.* Risk factors for depressive symptoms in a large population on chronic hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2011. Epub ahead of print.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819-1825.
- Garcia S, Spitznagel MB, Cohen R *et al.* Depression is associated with cognitive dysfunction in older adults with heart failure. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2011; 2011: 368324.
- 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.
- Zimmermann PR, Poli de Figueiredo CE, Fonseca NA. Depression, anxiety and adjustment in renal replacement therapy: a quality of life assessment. *Clin Nephrol* 2001; 56: 387-390.
- Makara-Studzinska M, Ksiazek P, Koslak A *et al.* [Prevalence of depressive disorders in patients with end-stage renal failure]. *Psychiatr Pol* 2011; 45: 187-195.
- Theofilou P. Quality of life in patients undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis treatment. *J Clin Med Res* 2011; 3: 132-138.
- Troidle L, Watnick S, Wuerth DB *et al.* Depression and its association with peritonitis in long-term peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 350-354.
- Spencer BW, Chilcot J, Farrington K. Still sad after successful renal transplantation: are we failing to recognise depression? An audit of depression screening in renal graft recipients. *Nephron Clin Pract* 2011; 117: c106-112.
- Sabbatini M, Minale B, Crispo A *et al.* Insomnia in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 852-856.
- Paparrigopoulos T, Theleritis C, Tzavara C *et al.* Sleep disturbance in haemodialysis patients is closely related to depression. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31: 175-177.
- Whooley MA. Depression and medical illness. *Ann Epidemiol* 1999; 9: 281-282.
- Schroder CM, O'Hara R. Depression and Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Ann Gen Psychiatry* 2005; 4: 13.
- Bornivelli C, Alivannis P, Giannikouris I *et al.* Relation between insomnia mood disorders and clinical and biochemical parameters in patients undergoing chronic hemodialysis. *J Nephrol* 2008; 21(Suppl 13): S78-S83.
- Pai MF, Hsu SP, Yang SY *et al.* Sleep disturbance in chronic hemodialysis patients: the impact of depression and anemia. *Ren Fail* 2007; 29: 673-677.
- Hedayati SS, Jiang W, O'Connor CM *et al.* The association between depression and chronic kidney disease and mortality among patients hospitalized with congestive heart failure. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 207-215.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. American Psychiatric Press: Washington, 1994.
- Craven JL, Rodin GM, Littlefield C. The Beck Depression Inventory as a screening device for major depression in renal dialysis patients. *Int J Psychiatry Med* 1988; 18: 365-374.
- Kimmel PL, Weihs K, Peterson RA. Survival in hemodialysis patients: the role of depression. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 12-27.
- Walters BA, Hays RD, Spritzer KL *et al.* Health-related quality of life, depressive symptoms, anemia, and malnutrition at hemodialysis initiation. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1185-1194.

44. Watnick S, Kirwin P, Mahnensmith R *et al*. The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 105-110.
45. Hedayati SS, Bosworth HB, Kuchibhadda M *et al*. The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 1662-1668.
46. Chilcot J, Wellsted D, Farrington K. Screening for depression while patients dialyse: an evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2653-2659.
47. Chilcot J, Wellsted D, Da Silva-Gane M *et al*. Depression on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: c256-264.
48. Hedayati SS, Minhajuddin AT, Toto RD *et al*. Validation of depression screening scales in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 433-439.
49. K/DOQI Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: S1-S153.
50. Watnick S, Wang PL, Demadura T *et al*. Validation of 2 depression screening tools in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 919-924.
51. Beck AT, Ward CH, Mendelson M *et al*. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-571.
52. Beck AT, Epstein N, Brown G *et al*. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56: 893-897.
53. Beck AT, Steer RA, Ball R *et al*. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996; 67: 588-597.
54. Gorenstein C, Andrade L, Vieira Filho AH *et al*. Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. *J Clin Psychol* 1999; 55: 553-562.
55. Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* 1999; 61: 6-17.
56. Koo JR, Yoon JY, Joo MH *et al*. Treatment of depression and effect of antidepressant treatment on nutritional status in chronic hemodialysis patients. *Am J Med Sci* 2005; 329: 1-5.
57. Friend R, Singletary Y, Mendell NR *et al*. Group participation and survival among patients with end-stage renal disease. *Am J Public Health* 1986; 76: 670-672.
58. 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.
59. van Vilsteren MC, de Greef MH, Huisman RM. The effects of a low-to-moderate intensity pre-conditioning exercise programme linked with exercise counselling for sedentary haemodialysis patients in The Netherlands: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 141-146.
60. Cukor D. Use of CBT to treat depression among patients on hemodialysis. *Psychiatr Serv* 2007; 58: 711-712.
61. Duarte PS, Miyazaki MC, Blay SL *et al*. Cognitive-behavioral group therapy is an effective treatment for major depression in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009; 76: 414-421.
62. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM *et al*. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701-709.
63. Togeiro SM, Smith AK. [Diagnostics methods for sleep disorders]. *Rev Bras Psiquiatr* 2005; 27(Suppl 1): 8-15.
64. Novak M, Mendelssohn D, Shapiro CM *et al*. Diagnosis and management of sleep apnea syndrome and restless legs syndrome in dialysis patients. *Semin Dial* 2006; 19: 210-216.
65. Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ *et al*. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 563-571.
66. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH *et al*. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193-213.
67. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS *et al*. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med* 2011; 12: 70-75.
68. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
69. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS *et al*. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol* 2009; 35: 877-883.
70. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM *et al*. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131: 485-491.
71. Gus M, Goncalves SC, Martinez D *et al*. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens* 2008; 21: 832-835.
72. Allen RP, Picchietti D, Hening WA *et al*. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4: 101-119.
73. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A *et al*. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003; 4: 121-132.
74. Masuko AH, Carvalho LB, Machado MA *et al*. Translation and validation into the Brazilian Portuguese of the restless legs syndrome rating scale of the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66: 832-836.
75. Araujo SM, Bruin VM, Daher EF *et al*. Quality of sleep and daytime sleepiness in chronic hemodialysis: a study of 400 patients. *Scand J Urol Nephrol* 2011; 45: 359-364.
76. Gusbeth-Tatomir P, Boisteanu D, Seica A *et al*. Sleep disorders: a systematic review of an emerging major clinical issue in renal patients. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 1217-1226.
77. Ludemann P, Zwernemann S, Lerchl A. Clearance of melatonin and 6-sulfatoxymelatonin by hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *J Pineal Res* 2001; 31: 222-227.
78. Karasek M, Szuflet A, Chrzanowski W *et al*. Decreased melatonin nocturnal concentrations in hemodialyzed patients. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26: 653-656.
79. Pisoni RL, Wikstrom B, Elder SJ *et al*. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3495-3505.
80. Rijsman RM, de Weerd AW, Stam CJ *et al*. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 353-361.
81. Kessler R, Rodenstein DO. Daytime somnolence. Basic concepts, assessment tools and clinical applications. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 400-412.
82. Gamaldo CE, Earley CJ. Restless legs syndrome: a clinical update. *Chest* 2006; 130: 1596-1604.
83. Al-Jahdali HH, Al-Qadhi WA, Khogeer HA *et al*. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20: 378-385.
84. Araujo SM, de Bruin VM, Nepomuceno LA *et al*. Restless legs syndrome in end-stage renal disease: clinical characteristics and associated comorbidities. *Sleep Med* 2010; 11: 785-790.
85. Cotter PE, O'Keefe ST. Restless leg syndrome: is it a real problem? *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2: 465-475.
86. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009; 32: 589-597.
87. Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 2006; 67: 125-130.
88. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP *et al*. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 916-922.
89. Molnar MZ, Novak M, Mucsi I. Management of restless legs syndrome in patients on dialysis. *Drugs* 2006; 66: 607-624.
90. Hening WA, Allen RP, Earley CJ *et al*. An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 2004; 27: 560-583.
91. Ondo WG. Methadone for refractory restless legs syndrome. *Mov Disord* 2005; 20: 345-348.
92. Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W *et al*. Long-term course

- of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord* 2002; 17: 1072-1076.
93. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C *et al*. Restless legs syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 388-396.
  94. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667-689.
  95. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA *et al*. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010; 11: 441-446.
  96. Jung HH, Han H, Lee JH. Sleep apnea, coronary artery disease, and antioxidant status in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 875-882.
  97. Cormican LJ, Williams A. Sleep disordered breathing and its treatment in congestive heart failure. *Heart* 2005; 91: 1265-1270.
  98. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Sleep apnea in renal patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2854-2859.
  99. Fletcher EC. An animal model of the relationship between systemic hypertension and repetitive episodic hypoxia as seen in sleep apnoea. *J Sleep Res* 1995; 4: 71-77.
  100. Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med* 1995; 98: 118-128.
  101. Ringler J, Basner RC, Shannon R *et al*. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1990; 69: 2143-2148.
  102. Shiner RJ, Carroll N, Sawicka EH *et al*. Role of nocturnal hypoxaemia in the genesis of systemic hypertension. *Cardiology* 1990; 77: 25-29.
  103. Guilleminault C, Robinson A. Sleep-disordered breathing and hypertension: past lessons, future directions. *Sleep* 1997; 20: 806-811.
  104. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS *et al*. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* 1976; 85: 714-719.
  105. Phillips BG, Somers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol* 2000; 119: 181-187.
  106. Salo TM, Kantola I, Voipio-Pulkki LM *et al*. The effect of four different antihypertensive medications on cardiovascular regulation in hypertensive sleep apneic patients--assessment by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 191-198.
  107. Kiely JL, McNicholas WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 128-133.
  108. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Nocturnal hypoxemia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 729-733.
  109. Peppard PE, Young T, Palta M *et al*. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384.
  110. Nieto FJ, Young TB, Lind BK *et al*. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283: 1829-1836.
  111. Jackson ML, Howard ME, Barnes M. Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders. *Prog Brain Res* 2011; 190: 53-68.
  112. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M *et al*. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-865.
  113. Enns MW, Stein M, Kryger M. Successful treatment of comorbid panic disorder and sleep apnea with continuous positive airway pressure. *Psychosomatics* 1995; 36: 585-586.
  114. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 549-554; quiz 554-545.
  115. Wali SO, Kryger MH. Medical treatment of sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 1995; 1: 498-503.
  116. Beecroft JM, Hoffstein V, Pierratos A *et al*. Nocturnal haemodialysis increases pharyngeal size in patients with sleep apnoea and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 673-679.
  117. Beecroft JM, Zaltzman J, Prasad R *et al*. Impact of kidney transplantation on sleep apnoea in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3028-3033.
  118. International Classification of Sleep Disorders. *Diagnostic and Coding Manual*, 2nd ed. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL 2005.
  119. Ohayon MM, Reynolds CF, 3rd. Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Sleep Med* 2009; 10: 952-960.
  120. Santos-Silva R, Bittencourt LR, Pires ML *et al*. Increasing trends of sleep complaints in the city of Sao Paulo, Brazil. *Sleep Med* 2010; 11: 520-524.
  121. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C *et al*. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004; 27: 1255-1273.
  122. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 97-111.
  123. Novak M, Molnar MZ, Ambrus C *et al*. Chronic insomnia in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 655-665.
  124. Sabbatini M, Pisani A, Crispo A *et al*. Renal transplantation and sleep: a new life is not enough. *J Nephrol* 2008; 21(Suppl 13): S97-101.
  125. Claxton RN, Blackhall L, Weisbord SD *et al*. Undertreatment of symptoms in patients on maintenance hemodialysis. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 211-218.
  126. National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005. *Sleep* 2005; 28: 1049-1057.
  127. Chen HY, Chiang CK, Wang HH *et al*. Cognitive-behavioral therapy for sleep disturbance in patients undergoing peritoneal dialysis: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 314-323.
  128. Sabbatini M, Crispo A, Pisani A *et al*. Zaleplon improves sleep quality in maintenance hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2003; 94: c99-c103.
  129. Parker KP, Bailey JL, Rye DB *et al*. Isonomia on dialysis nights: the beneficial effects of cool dialysate. *J Nephrol* 2008; 21(Suppl 13): S71-S77.
  130. Esposito MG, Cesare CM, De Santo RM *et al*. Parathyroidectomy improves the quality of sleep in maintenance hemodialysis patients with severe hyperparathyroidism. *J Nephrol* 2008; 21(Suppl 13): S92-S96.
  131. De Santo RM, Lucidi F, Violani C *et al*. Sleep disorders in hemodialyzed patients--the role of comorbidities. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 557-565.
  132. Charlson ME, Pompei P, Ales KL *et al*. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-383.
  133. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H *et al*. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 125-132.
  134. Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 337-342.
  135. van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW *et al*. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 82-89.
  136. Covic A, Kothawala P, Bernal M *et al*. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1506-1523.



# DISTÚRBIOS DO METABOLISMO MINERAL E ÓSSEO EM PACIENTES TRATADOS COM DIÁLISE PERITONEAL

Rodrigo Azevedo de Oliveira  
Vanda Jorgetti



## INTRODUÇÃO

Apesar da melhor compreensão acerca da fisiopatologia da doença renal crônica (DRC) e das suas complicações, a taxa de mortalidade dos pacientes sob terapia renal substitutiva ainda é assustadoramente elevada<sup>1</sup>.

Os eventos cardiovasculares representam a principal causa de óbito nessa população, sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o *diabetes mellitus* (DM), o tabagismo, a dislipidemia, a obesidade e o sedentarismo os clássicos fatores de risco<sup>2</sup>.

Nos últimos anos, os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo associados à doença renal crônica (DMO-DRC) têm ganhado crescente destaque neste contexto, sendo considerados importantes fatores de risco não tradicionais. Propôs-se o termo DMO-DRC em substituição ao clássico "osteodistrofia renal" (OR), pois é mais abrangente e engloba alterações bioquímicas, ósseas, calcificação vascular e de outros tecidos. Restringiu-se a terminologia OR para os achados histológicos ósseos, que podem ser agrupados em doenças de alta remodelação (osteíte fibrosa e doença mista) e de baixa remodelação (osteomalacia e doença adinâmica)<sup>3,4</sup>.

Inúmeros fatores podem contribuir para o desenvolvimento de um ou outro tipo de OR. O controle da hiperfosfatemia, sobrecarga de cálcio, altas doses de vitamina D ativa, exposição a dialisato ou a medicamentos que contêm alumínio e a modalidade de terapia renal substitutiva empregada são apenas alguns destes exemplos.

Neste capítulo abordaremos as principais particularidades do DMO-DRC relacionadas a pacientes tratados com diálise peritoneal (DP). Trata-se de um tema com relativa escassez de publicações na literatura médica. Por isso, parte do que sabemos atualmente se baseia em inferências provenientes de pesquisas experimentais e observacionais ou de trabalhos clínicos em hemodiálise (HD).

A DP é uma modalidade empregada em cerca de 10% dos pacientes em diálise no Brasil<sup>1</sup>. Em alguns países ela tem uma representatividade maior, como no Canadá e no México<sup>5,6</sup>. É um bom método de terapia renal substitutiva, sobretudo para pacientes com pequena superfície corporal e função renal residual preservada. As suas principais vantagens são poupar acesso vascular e proporcionar mais liberdade e qualidade de vida aos pacientes.

## PARTICULARIDADES EM RELAÇÃO AO FÓSFORO

Em 1998, Block *et al* observaram forte associação entre hiperfosfatemia e aumento de mortalidade em uma população prevalente em hemodiálise (HD)<sup>7</sup>. Anos mais tarde, Isakova *et al* demonstraram que o controle da hiperfosfatemia através do uso de quelantes de fósforo reduziu a mortalidade no grupo estudado<sup>8</sup>. Provavelmente tais achados se devem ao fato de as elevadas concentrações de fósforo sérico se relacionarem com calcificação vascu-

lar. Estudos experimentais demonstraram que células musculares lisas de vasos sanguíneos, quando expostas a concentrações de fósforo semelhantes às encontradas em grande parte dos pacientes com DRC, sofrem modificações fenotípicas e transformam-se em osteoblastos, o que pode promover calcificação<sup>9</sup>.

Diante do exposto, torna-se inquestionável a importância do controle da hiperfosfatemia nos enfermos com DRC. Há três formas de se reduzir o fósforo sérico nesses doentes: 1. dieta; 2. redução da absorção intestinal através de quelantes de fósforo ou ácido nicotínico; 3. remoção na diálise<sup>4</sup>.

No que se refere à modalidade dialítica, os métodos mais eficientes para a extração de fósforo são a HD curta diária e a HD noturna diária. No entanto, tais modalidades não estão disponíveis para uso na grande maioria dos serviços<sup>4,10,11</sup>.

Dentre os métodos dialíticos de uso corriqueiro, a DP é mais eficiente que a HD clássica na extração de fósforo<sup>12</sup>. Tal informação é corroborada por vários estudos que demonstram que pacientes tratados com DP tendem a ter níveis séricos de fósforo mais baixos que aqueles tratados com HD<sup>13-15</sup>.

### PARTICULARIDADES EM RELAÇÃO À VITAMINA D

O processo de formação da vitamina D ativa – também conhecida por 1-25(OH) vitamina D ou calcitriol – faz-se por duas vias distintas<sup>2</sup>. A principal delas começa com a exposição da pele aos raios solares ultravioleta. A outra, menos importante, dá-se pela ingestão de alimentos ricos em vitamina D (peixes gordurosos, óleos de peixe e alimentos industrializados e fortificados). Em ambos os caminhos a vitamina D necessita sofrer duas hidroxilações para se transformar em sua forma ativa. A primeira no fígado e a segunda no rim<sup>16</sup>.

Pacientes com DRC têm deficiência de 1 $\alpha$ -hidroxilase – enzima responsável pela conversão da 25(OH) vitamina D em 1-25(OH) vitamina D – e, portanto, baixos níveis de calcitriol. Por tal motivo, classicamente se utilizou a reposição da forma ativa da vitamina D como uma das ferramentas no tratamento dos DMO-DRC.

O uso do calcitriol, além dos seus tradicionais efeitos sobre os ossos e o metabolismo do cálcio, fósforo e paratormônio (PTH), também tem-se associado à redução da mortalidade e a efeitos extraósseos ou pleiotrópicos. Dentre eles destaca-se a ação imunomoduladora, com aumento na capacidade fagocítica de macrófagos e indução da expressão de catelicidina<sup>17</sup>. Pacientes em DP tratados com calcitriol parecem ter menos peritonite que aqueles não tratados<sup>18</sup>.

Os níveis de 25(OH) vitamina D (ou calcidiol) também são mais baixos nos enfermos em diálise que em pessoas saudáveis, sobretudo naquelas que fazem DP<sup>19</sup>. Sahin *et al* documentaram que durante a DP ocorre grande perda de 25(OH) vitamina D através do peritô-

nio, o que justifica tal achado<sup>20</sup>. Dados preliminares de um trabalho desenvolvido pelo nosso grupo demonstraram deficiência ou insuficiência de 25(OH) vitamina D em 100% da amostra estudada sob DP.

Assim como o calcitriol, o calcidiol também parece apresentar importantes efeitos extraósseos. Recentemente descobriram-se receptores para 25(OH) vitamina D em inúmeros tecidos. Além disso, a detecção da 1 $\alpha$ -hidroxilase em outros órgãos que não os rins sugere que a conversão da 25(OH) vitamina D em sua forma ativa também pode ocorrer em outros tecidos<sup>16,17</sup>.

Níveis reduzidos de 25(OH) vitamina D têm-se associado a maior número de eventos cardiovasculares adversos e maior mortalidade em pacientes tratados com DP, assim como à maior resistência insulínica<sup>19,21,22</sup>.

### PARTICULARIDADES EM RELAÇÃO AO PARATORMÔNIO (PTH)

Apesar dos inúmeros esforços para se descobrir um marcador bioquímico que reflita de forma fidedigna a saúde óssea, até o momento o que existe à disposição está longe de ser um marcador ideal.

O PTH tenta suprir esse papel na prática clínica, mas tem grandes limitações. Estudo com biópsia de crista ilíaca em pacientes com DRC demonstrou que níveis de PTH abaixo de 150pg/mL e acima de 450pg/mL apresentam boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de doença de baixo e alto remodelamento, respectivamente. No entanto, para valores entre 150pg/mL e 450pg/mL, a sensibilidade e especificidade não são boas<sup>23</sup>. Por esse motivo o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) tem sido mais flexível em relação aos níveis de PTH recomendados para pacientes com DRC estágio V<sup>3</sup>.

Alguns trabalhos observacionais correlacionaram níveis de PTH com sobrevida. Eles demonstraram que não só o hiperparatireoidismo grave se associa com maior mortalidade, mas também o hipoparatiroidismo<sup>24,25</sup>.

Em relação à modalidade dialítica, classicamente tem-se associado a DP às doenças ósseas de baixo remodelamento e, por conseguinte, a menores níveis de PTH. Possíveis justificativas para isso seriam: 1. sobrecarga de cálcio através do dialisato<sup>26,27</sup>; 2. perda de fragmentos de PTH através do peritônio<sup>28</sup>; 3. melhor controle do fósforo sérico na DP (lembrando que a hiperfosfatemia é uma grande estimuladora para secreção de PTH)<sup>12</sup>.

Entretanto, publicações recentes e a nossa experiência prática demonstram que mesmo na DP os níveis de PTH são muito variáveis, oscilando desde hipoparatiroidismo até hiperparatiroidismo graves<sup>29</sup>.

O uso de diferentes concentrações de cálcio no banho da DP é uma importante ferramenta para o controle do hipo e hiperparatiroidismo. Dialisatos ricos em cálcio (1,75mmol/L) tendem a suprimir o PTH, ao passo que dialisatos pobres em cálcio (1,25mmol/L) tendem a estimular a secreção desse hormônio<sup>26,27</sup>.

## PARTICULARIDADES EM RELAÇÃO AO FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 (FGF-23)

O FGF-23 é um hormônio descoberto nos últimos anos e que está intimamente relacionado ao metabolismo do fósforo. Ele tem a vantagem de ser uma molécula estável e que, ao contrário do fósforo sérico e do PTH, praticamente não sofre alterações ao longo do dia<sup>30</sup>.

Nos pacientes com DRC, seus níveis tendem a se manter extremamente elevados e se correlacionam ao aumento de mortalidade. Vale ressaltar que esta última afirmação se baseia em estudos de associação, o que dificulta uma afirmação categórica sobre causalidade<sup>31</sup>.

São poucos os estudos que analisaram os níveis de FGF-23 em doentes sob diálise peritoneal. Isakova *et al* observaram que o fósforo sérico e o tempo em DP guardam uma correlação positiva com os níveis de FGF-23. Em contrapartida, o grau de função renal residual correlaciona-se negativamente<sup>30</sup>.

## PARTICULARIDADES EM RELAÇÃO À CALCIFICAÇÃO VASCULAR

A calcificação vascular (CV) é mais frequente em pacientes com DRC que em pessoas com função renal preservada. Ela se associa ao aumento de eventos cardiovasculares adversos, inclusive morte<sup>32</sup>.

A DP parece piorar o perfil metabólico dos pacientes e aumentar o risco de doença aterosclerótica, conforme estudo utilizando Doppler de carótidas<sup>33</sup>. Entre as poucas publicações envolvendo DP e calcificação vascular, vale ressaltar o estudo de Wang, que encontrou algum grau de CV ou calcificação de partes moles em cerca de 60% dos pacientes avaliados<sup>34</sup>. Gen *et al* observaram forte associação entre CV e mortalidade nos 162 pacientes sob DP estudados em análise retrospectiva de 5 anos<sup>32</sup>.

Na fisiopatologia da CV a hiperfosfatemia parece ter um importante papel, conforme comentado acima<sup>9</sup>. No entanto, a deficiência de substâncias com ação protetora contra calcificação ectópica (pirofosfato, entre outras) tem sido motivo de inúmeras pesquisas, uma vez que na DRC há deficiência de tais substâncias. Recentemente Bruce *et al.* publicaram um elegante estudo em camundongos urêmicos no qual um grupo recebeu placebo, e outros dois, pirofosfato intraperitoneal em doses distintas. Um quarto grupo tinha função renal preservada e funcionou como controle. O primeiro grupo apresentou importantes calcificações ectópicas, ao passo que os outros três não. Esse trabalho demonstra o efeito protetor do pirofosfato sobre a CV e serve como perspectiva futura para uso em humanos com DRC<sup>35</sup>.

## PARTICULARIDADES EM RELAÇÃO À HISTOLOGIA ÓSSEA

Existem poucos trabalhos com biópsia óssea em DP e em alguns deles os pacientes haviam feito HD por longos períodos antes de serem convertidos para DP, o que se torna um grande viés<sup>23,36</sup>. O KDIGO avaliou as principais

publicações e chegou à conclusão de que a alteração óssea predominante é a doença adinâmica<sup>3</sup>. Como já mencionado (tópico PTH), as principais justificativas fisiopatológicas para esse achado são a sobrecarga de cálcio no dialisato o melhor controle de fósforo na DP, a perda de fragmentos de PTH através do peritônio e a deficiência/insuficiência de 25(OH) vitamina D. Além disso, alguns serviços reservam a DP para pacientes idosos e diabéticos com falência de acesso vascular para HD.

Enfatizamos que, apesar da maior prevalência de doença adinâmica, todos os padrões de OR são descritos. Um trabalho do nosso grupo que está em andamento no HC-FMUSP confirma que a doença mais prevalente entre 30 pacientes biopsiados em DP é a adinâmica. No entanto, ao somarmos os casos de osteíte fibrosa e doença mista (padrões de alta remodelação óssea), chegamos a um número semelhante ao de casos com baixa remodelação (osteomalacia e doença adinâmica) – figura 72.1.

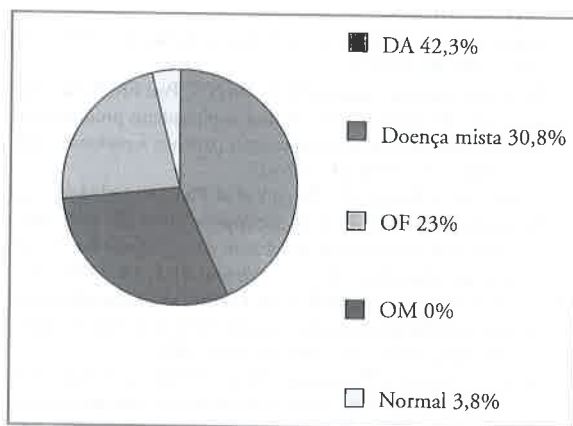


Figura 72.1 – Padrões de doença óssea na DP (dados preliminares de estudo em andamento no HC-FMUSP). DA = doença adinâmica; OF = osteíte fibrosa; OM = osteomalacia.

## CONCLUSÕES

Pode-se afirmar que pacientes tratados com DP controlam o fósforo mais eficazmente que aqueles tratados com HD convencional. Por outro lado, apresentam, em quase sua totalidade, deficiência ou insuficiência de 25(OH) vitamina D.

Os níveis de PTH, assim como o padrão de doença óssea encontrados nas biópsias, são bem variáveis. No entanto, parece haver maior prevalência de doença adinâmica nessa população.

Diante do exposto, torna-se imperiosa a individualização do tratamento dos DMO-DRC independentemente da modalidade dialítica utilizada. Para esse fim, podem-se usar diferentes dietas: quelantes de fósforo com ou sem cálcio, reposição de 25(OH) vitamina D ou da sua forma ativa (calcitriol ou análogos), diferentes concentrações de cálcio no dialisato, uso de calcimiméticos ou paratireoidectomia cirúrgica, e, por fim, enfatiza-se a importância de se poupar a função renal residual.



O uso de pirofosfato intraperitoneal surge como uma perspectiva futura no controle da calcificação vascular, mas ainda carece de estudos em humanos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS *et al.* 2010 report of the Brazilian dialysis census. *Jornal Brasileiro de Nefrologia: Órgão Oficial das Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia* 2011; 33: 442-447.
2. Wilhelmsen L. Risk factors for coronary heart disease in perspective. European intervention trials. *Am. J. Med.* 1984; 76: 37-40.
3. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: S1-S130.
4. Barreto FC, de Oliveira RA, Oliveira RB, Jorgetti V. Pharmacotherapy of chronic kidney disease and mineral bone disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 2627-2640.
5. Soroka SD, Beard KM, Mendelsohn DC *et al.* Mineral metabolism management in Canadian peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 2011; 75: 410-415.
6. Cueto-Manzano AM. Peritoneal dialysis in Mexico. *Kidney Int Suppl* 2003; 83: S90-S92.
7. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-617.
8. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y *et al.* Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 388-396.
9. Giachelli CM. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S300-304.
10. Mucsi I, Hercz G, Uldall R *et al.* Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 1998; 53: 1399-1404.
11. Ayus JC, Mizani MR, Achinger SG *et al.* Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2778-2788.
12. Kuhlmann MK. Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif* 2010; 29: 137-144.
13. Dong J, Wang H, Wang M. Low prevalence of hyperphosphatemia independent of residual renal function in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2007; 17: 389-396.
14. Yavuz A, Ersoy FF, Passadakis PS *et al.* Phosphorus control in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2008; 108: S152-S158.
15. Ansell D. Serum phosphate and outcomes in PD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 667-668.
16. Morton AR. 25-hydroxyvitamin D in peritoneal dialysis patients: a substrate for investigation. *Perit Dial Int* 2005; 25: 343-347.
17. Maalouf NM. The noncalcitropic actions of vitamin D: recent clinical developments. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 408-415.
18. Rudnicki M, Kerschbaum J, Hausdorfer J *et al.* Risk factors for peritoneal dialysis-associated peritonitis: the role of oral active vitamin D. *Perit Dial Int* 2010; 30: 541-548.
19. Gracia-Iguacel C, Gallar P, Qureshi AR *et al.* Vitamin D deficiency in dialysis patients: effect of dialysis modality and implications on outcome. *J Ren Nutr* 2010; 20: 359-367.
20. Sahin G, Kirli I, Sirmagul B *et al.* Loss via peritoneal fluid as a factor for low 25(OH)D3 level in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 989-996.
21. Wang AY-M, Lam CW-K, 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. Bindal ME, Taskapan H. Hypovitaminosis D and insulin resistance in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2011; 43: 527-534.
23. Carmen Sánchez M, Auxiliadora Bajo M, Selgas R *et al.* Parathyroid hormone secretion in peritoneal dialysis patients with adynamic bone disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 953-961.
24. Avram MM, Mittman N, Myint MM, Fein P. Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1351-1357.
25. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 1296-1302.
26. Bender FH, Bernardini J, Piraino B. Calcium mass transfer with dialysate containing 1.25 and 1.75 mmol/L calcium in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 367-371.
27. Haris A, Sherrard DJ, Hercz G. Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium. *Kidney Int* 2006; 70: 931-937.
28. Stefanović V, Mitić M, Golubović E *et al.* Transperitoneal removal of osteocalcin, calcitonin and parathyroid hormone in patients treated by CAPD. *Nephron* 1996; 74: 216-217.
29. Billa V, Zhong A, Bargman J *et al.* High prevalence of hyperparathyroidism among peritoneal dialysis patients: a review of 176 patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 315-321.
30. Isakova T, Xie H, Barchi-Chung A *et al.* Fibroblast growth factor 23 in patients undergoing peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2688-2695.
31. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T *et al.* Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584-592.
32. Gen S, Inoue T, Nodaira Y *et al.* Close association of vascular and valvular calcification and prognosis of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2008; 24: 60-64.
33. Ozdemir FN, Güz G, Sezer S *et al.* Atherosclerosis risk is higher in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients than in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2001; 25: 448-452.
34. Wang AY-M. Vascular and other tissue calcification in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2009; 29(Suppl 2): S9-S14.
35. Riser BL, Barreto FC, Rezg R *et al.* Daily peritoneal administration of sodium pyrophosphate in a dialysis solution prevents the development of vascular calcification in a mouse model of uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3349-3357.
36. Joffe P, Heaf JG, Hyldstrup L. Osteocalcin: a non-invasive index of metabolic bone disease in patients treated by CAPD. *Kidney Int* 1994; 46: 838-846.

**Transplante Renal**



# TRANSPLANTE COMBINADO FÍGADO-RIM

Cláudia Fagundes

Pedro Tulio Rocha

Eduardo de Souza Martins Fernandes



## INTRODUÇÃO

O transplante combinado fígado-rim (TcFR) é o procedimento de escolha para pacientes em fase terminal da doença hepática e renal, sendo responsável por 5,6% de todos os transplantes hepáticos realizados nos Estados Unidos em 2009<sup>1</sup>, tendência crescente e mantida desde 2002, quando do início da utilização do escore MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*) para alocação de fígado a pacientes em lista de espera de transplante, devido ao grande peso, dado o valor da creatinina sérica (CrS) no cálculo do escore.

Contudo, em determinadas situações, a decisão pela indicação do TcFR ou transplante hepático ortotópico isolado (THO) ainda é controversa, em particular na síndrome hepatorenal (SHR), onde a caracterização quanto à gravidade e à irreversibilidade da lesão renal não é tão clara.

Neste capítulo, revisaremos os pontos principais a serem considerados quanto à avaliação dos candidatos para transplante combinado fígado-rim, suas indicações, assim como aspectos relacionados ao período pós-operatório e aos resultados.

## AValiação DE CANDIDATOS A TRANSPLANTE COMBINADO FÍGADO-RIM

A presença de insuficiência renal está associada a mau prognóstico em pacientes com cirrose hepática. Sabe-se que a sobrevivência de cirróticos com insuficiência renal é inferior à de pacientes com o mesmo grau de insuficiência hepática, porém com função renal normal<sup>2</sup>. Este efeito negativo também é observado em pacientes submetidos a THO, onde a presença de insuficiência renal impacta negativamente sobre o seu prognóstico, com maior mortalidade, custos e incidência de complicações

no período pós-operatório<sup>3,4</sup>. Sendo assim, os pacientes com alta probabilidade de desenvolver doença renal após o transplante hepático deveriam receber TcFR. Para melhor identificar este subgrupo de pacientes, três principais variáveis devem ser observadas: presença de insuficiência renal pré-transplante, sua etiologia e duração.

A caracterização da insuficiência renal é geralmente definida por uma redução no ritmo de filtração glomerular (RFG), agudo ou crônico, sendo o nível de CrS ainda o método mais utilizado na avaliação da função renal em pacientes cirróticos<sup>5</sup>. No entanto, pacientes com insuficiência hepática possuem menor produção de creatinina endógena secundária à perda de massa muscular e sendo assim a medição da CrS geralmente superestima a função renal<sup>6,7</sup>. Como as fórmulas de Cockcroft-Gault e MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) são baseadas na concentração de CrS, ajustadas por raça, sexo, idade e peso, elas também são falhas neste cenário e devem ser utilizadas de maneira cautelosa na prática clínica<sup>8</sup>. A cistatina C, proteína de baixo peso molecular da família das cisteinoproteases, surge como uma nova opção para avaliar a função renal nessa população, uma vez que seu nível não é influenciado pela massa muscular<sup>9</sup>. Em estudo com 97 pacientes cirróticos hospitalizados, a sensibilidade da cistatinaC em detectar pacientes com RFG menor que 70mL/min medida por cromo EDTA foi de 69% contra 46% da CrS, sendo esta sensibilidade ainda maior em mulheres, com 78% contra 39% da CrS<sup>10</sup>. Métodos mais precisos, como a determinação do *clearance* de inulina ou por radionuclídeos, representam o padrão-ouro para medir o RFG, contudo sua utilização na prática diária é de difícil implementação, devido a sua alta complexidade, custo e necessidade de aferições repetidas.

Outro método que auxilia na detecção de pacientes cirróticos com alta probabilidade de evolução para insuficiência renal após transplante hepático é a ultrassono-



grafia renal com Doppler, caracterizando intensa vasoconstricção. Em estudo com 180 pacientes cirróticos e creatina sérica inferior a 1,5mg/dL, a presença de índice de resistividade superior ou igual a 0,70 foi marcador de risco independente para o desenvolvimento de insuficiência renal pré e pós-transplante hepático isolado<sup>11</sup>.

Como mencionado anteriormente, além do grau da disfunção renal, a etiologia da insuficiência renal também deve ser avaliada, uma vez que o prognóstico varia de acordo com a causa da insuficiência renal. A síndrome hepatorenal é uma forma de insuficiência renal secundária a um distúrbio circulatório grave em pacientes com cirrose<sup>1</sup>, e essa complicação pode ser potencialmente reversível com a administração de vasoconstritores sistêmicos e albumina por via intravenosa<sup>12</sup>. Ainda que o tratamento definitivo dessa condição seja o transplante hepático, a importância do tratamento no pré-transplante não deve ser subestimada, já que pacientes com SHR tratados com vasoconstritores sistêmicos e albumina e que apresentavam níveis de CrS inferior a 1,5mg/dL prévio ao transplante de fígado tiveram uma sobrevida ao final de três anos semelhantes aos pacientes transplantados com função renal normal<sup>13</sup>.

Outro fator importante a ser considerado é que, contrariando o senso comum, a principal etiologia de insuficiência renal em pacientes cirróticos não é a síndrome hepatorenal, como demonstrado em recente estudo prospectivo com 562 pacientes, em que a causa mais comum foram as infecções bacterianas (46%), em seguida hipovolemia (32%), síndrome hepatorenal (13%), e nefropatia parenquimatosa (9%)<sup>14</sup>. Os pacientes com SHR e infecções bacterianas apresentaram menor sobrevida aos 3 meses quando comparados àqueles com nefropatia parenquimatosa, entretanto neste último subgrupo sua forma de insuficiência renal tem caráter não reversível e são mais propensos a receber TcFR.

A abordagem diagnóstica da etiologia da insuficiência renal inclui histórico médico e exame físico completo, pesquisa da presença de diabetes ou hipertensão, bem como qualquer outra evidência de lesões de órgãos-alvo. Uma extensa avaliação laboratorial, incluindo análise do sedimento urinário à procura de sinais de nefropatia parenquimatosa, como hematúria, piúria, cilindros patológicos, e também urina de 24 horas para quantificar a excreção de proteínas são necessárias<sup>15</sup>. Além da urinálise, a ultrassonografia renal também é útil na avaliação de doença renal preexistente. Alterações de ecogenicidade ou diminuição do tamanho renal podem indicar a existência de doença renal crônica. Finalmente, um diagnóstico definitivo pode exigir a realização de biópsia renal para a elucidação diagnóstica em casos selecionados. Em estudo recente, resultados de 26 biópsias renais realizadas em candidatos a transplante hepático com insuficiência renal de etiologia desconhecida ou SHR persistente (definido por um período superior a quatro semanas) demonstraram grande variedade de achados patológicos, incluindo glomerulopatia membranoproliferativa, nefropatia por IgA, nefropatia diabética e ne-

crose tubular aguda<sup>16</sup>. Quatro dos 26 pacientes biopsiados apresentaram histologia normal. Outro aspecto importante a ser analisado na biópsia renal é a gravidade da lesão tubulointersticial, que se associa com progressão para doença renal terminal, ainda que a doença primária seja glomerular<sup>17</sup>, sendo o grau de fibrose intersticial tubular o achado histológico mais importante para prever progressão para insuficiência renal<sup>17,18</sup>. Embora estes critérios histológicos não tenham sido validados em estudos posteriores, as alterações renais histopatológicas encontradas podem alterar a conduta terapêutica, como definir a necessidade de transplante ortotópico isolado ou transplantes combinados<sup>19</sup>.

Outro aspecto que pode determinar a reversibilidade da lesão renal é a duração da insuficiência renal. Pacientes com um valor de CrS maior que 1,5mg/dL no pré-transplante por um período superior a 12 semanas apresentam maior probabilidade de progressão para doença renal crônica terminal (DRCT) em três anos após transplante hepático<sup>20</sup>, sendo este prazo aceito como marcador de lesão irreversível e indicação de TcFR, enquanto duração menor que quatro semanas é tida como período no qual a recuperação renal pode ser esperada após realização de THO. Diferentes grupos divergem sobre a indicação de TcFR em pacientes com duração de insuficiência renal entre 4 e 12 semanas, sendo a biópsia renal com avaliação do grau de lesão tubulointersticial novamente um importante adjuvante na decisão de indicação de TcFR nestes casos<sup>19</sup>.

Em pacientes com cirrose compensada e DRCT, o benefício do TcFR não está bem estabelecido. Estudo em pacientes com hepatite crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) com DRCT submetidos a transplante renal isolado demonstrou que graus mais avançados de fibrose hepática se associaram à menor sobrevida do enxerto e do paciente em três anos<sup>21</sup>. Sendo assim, recomenda-se investigar a presença de fibrose hepática significativa por meio de biópsia hepática em pacientes com doença hepática crônica e DRCT, que sejam candidatas a transplante renal.

## INDICAÇÕES DE TRANSPLANTE COMBINADO FÍGADO-RIM

Em consenso recentemente publicado, especialistas buscaram uniformização das indicações de TcFR, estando suas recomendações citadas no quadro 73.1<sup>22</sup>.

Uma opção a ser considerada em casos em que a recuperação da função renal é incerta, é a disponibilidade de doadores vivos para realização de transplante renal após THO, se não houver reversão do quadro em até 12 semanas.

Quanto a pacientes com DRCT e hepatopatia crônica, estes idealmente devem ser submetidos à biópsia hepática transjugular com a avaliação de gradiente de pressão portal (*hepatic venous pressure gradient - HVPG*). Pacientes com cirrose ou hipertensão portal clínica significativa, determinada por HVPG maior que 10mmHg, devem ser encaminhados para TcHR<sup>22</sup>. Ainda que a

**Quadro 73.1** – Indicações para o transplante combinado fígado-rim em doentes com doença hepática em estágio terminal.

Evidência de doença renal crônica e biópsia renal demonstrando mais de 30% de glomerulosclerose ou 30% de fibrose intersticial
Se a biópsia não é possível, a decisão é tomada com base nos critérios do <i>National Kidney Foundati</i> <sup>23</sup> para a doença renal crônica (RFG inferior a 30mL/min por um período superior a 12 semanas)
Pacientes com síndrome hepatorenal ou insuficiência renal aguda com CrS maior ou igual a 2mg/dL e em diálise por mais de 8 semanas
Pacientes com doença hepática terminal em terapia renal substitutiva

maioria dos dados seja proveniente de estudos em pacientes com cirrose pelo HCV, as recomendações são extensivas a todos os pacientes, independentemente da etiologia da cirrose (Fig. 73.1).

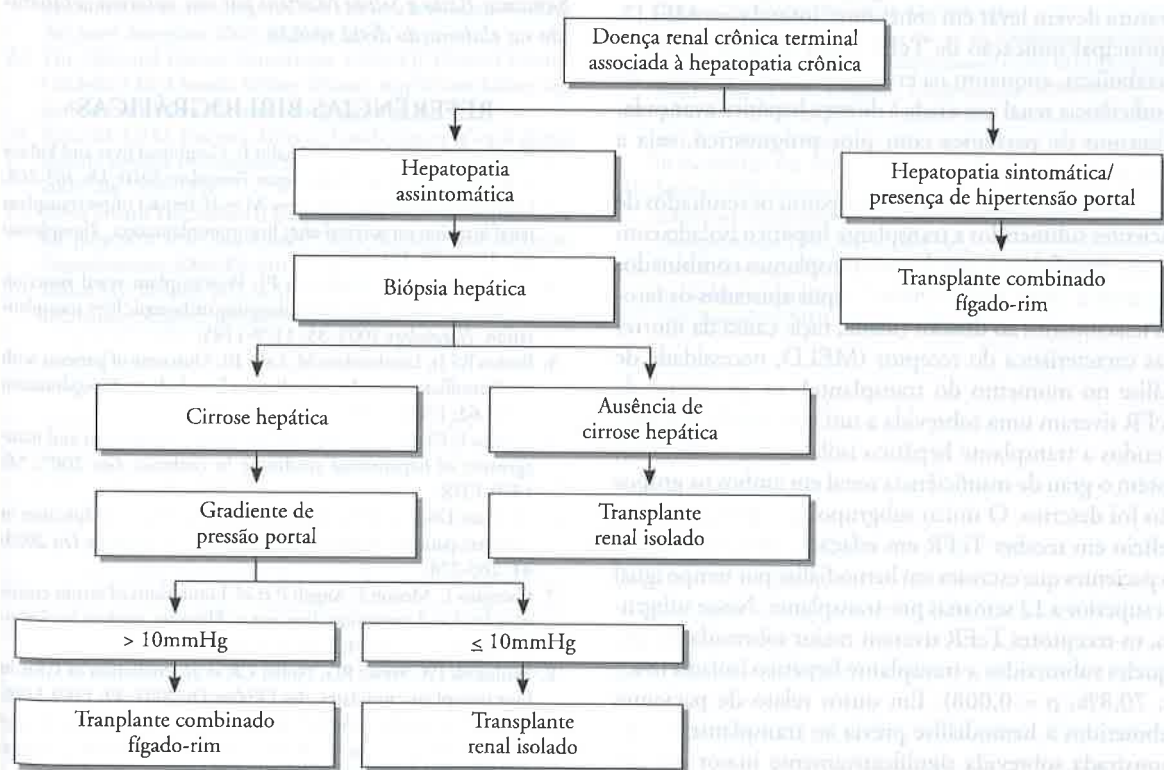
Entre as indicações menos comuns de TcFR, destaca-se a doença policística renal autossômica dominante (DPRA). Nestes casos, a indicação de TcFR é geralmente pela presença de volumosos cistos hepáticos com sintomas compressivos, dor e/ou infecção recorrente não passíveis de esvaziamento ou ressecção cirúrgica, sendo a evolução para disfunção hepática significativa rara<sup>24</sup>. A sobrevida em um e dois anos para o TcHR, tanto do paciente quanto do enxerto, parece ser semelhante à observada para o transplante combinado por outras in-

dicações. Para pacientes com boa função renal no momento do transplante, o transplante hepático isolado apresenta excelentes resultados<sup>25</sup>.

Outras indicações incluem doenças genéticas metabólicas, onde uma mutação ou um erro inato do metabolismo hepático levam à produção ou acúmulo de uma substância tóxica ao rim. Entre elas, destaca-se a hiperoxalúria primária (PHO), em que um ou dois defeitos enzimáticos resultam em conversão aumentada de oxalato pouco solúvel, que se precipita no rim levando à litíase e à nefrocalcinose. O TcHR é provavelmente o tratamento de escolha para crianças com PHO tipo 1 com doença renal progressiva<sup>26,27</sup>, já que neste caso o fígado fornece a enzima em falta, diminuindo assim a produção de oxalato para a faixa normal. Transplante de fígado isolado tem sido proposto para pacientes com doença rapidamente progressiva que ainda têm ritmo de filtração glomerular<sup>28</sup> superior a 30mL/min por 1,73m<sup>2</sup>. Outra doença metabólica é a amiloidose familiar não neuropática por mutação no gene da cadeia A- $\alpha$  do fibrinogênio, em que o fígado é responsável pela produção da proteína amiloide anômala que infiltra o parênquima renal e menos comumente o baço e o próprio fígado<sup>29</sup>.

### IMUNOSSUPRESSÃO E ASPECTOS CLÍNICOS

Aparentemente o enxerto hepático possui um efeito imunológico protetor sobre o enxerto renal, quando



**Figura 73.1** – Diagrama para indicação de TcFR em pacientes com doença renal crônica terminal e hepatopatia crônica (adaptado de Eason *et al*<sup>22</sup>).

ambos os órgãos são provenientes de um mesmo doador. Isto se daria pela secreção de antígenos solúveis a HLA pelo fígado e fagocitose de anticorpos linfocitotóxicos pelas células de Kupffer<sup>30</sup>, dispensando, inclusive, a realização de prova cruzada pré-transplante. Entretanto, recentemente, alguns relatos de caso questionam esta conduta, com a descrição de rejeição humoral grave hepática e renal no pós-operatório imediato<sup>31</sup>. Ainda assim, a taxa de rejeição aguda reportada em uma série de 25 TcFR é de 8%, quando comparada a 19% de transplante renal isolado ( $p < 0,05$ )<sup>32</sup>.

O esquema imunossupressor mais comumente utilizado é o tríplice com tacrolimus, micofenolato e prednisona, sendo a utilização de terapia de indução reservada apenas para pacientes sensibilizados<sup>33</sup>. Em pacientes com VHC, o desmame precoce de corticoide parece ser uma alternativa interessante, pois reduz a forma grave de recorrência do vírus<sup>34</sup>. Nestes casos, embora existam na literatura relatos de rejeição aguda em transplantados renais quando tratados com interferon<sup>35</sup>, sua utilização na recorrência do VHC em pacientes submetidos à TcFR é segura, conforme publicação recente com 10 pacientes, sem nenhum evento de rejeição aguda<sup>36</sup>. A utilização de sirolimus, em conjunto com micofenolato, está descrita como forma de prevenir a recorrência de carcinoma hepatocelular<sup>37</sup> e reduzir o crescimento de cistos em DRPA<sup>38</sup>.

## RESULTADOS

A análise dos resultados a longo prazo reportados na literatura devem levar em conta que, antes da era MELD, a principal indicação de TcFR eram doenças císticas e metabólicas, enquanto na era pós-MELD a presença de insuficiência renal associada à doença hepática avançada, subgrupo de pacientes com pior prognóstico, seja a principal indicação<sup>39</sup>.

Um estudo caso controle comparou os resultados de pacientes submetidos a transplante hepático isolado com ou sem insuficiência renal com transplantes combinados fígado-rim entre 1987 e 2006<sup>39</sup>. Após ajustados os fatores relacionados ao doador (idade, raça, causa da morte) e as características do receptor (MELD, necessidade de diálise no momento do transplante), os receptores de TcFR tiveram uma sobrevida a um ano similar aos submetidos a transplante hepático isolado (82 vs. 81,8%), porém o grau de insuficiência renal em ambos os grupos não foi descrito. O único subgrupo que apresentou benefício em receber TcFR em relação à sobrevida foram os pacientes que estavam em hemodiálise por tempo igual ou superior a 12 semanas pré-transplante. Nesse subgrupo, os receptores TcFR tiveram maior sobrevida do que aqueles submetidos a transplante hepático isolado (84,5 vs. 70,8%,  $p = 0,008$ ). Em outro relato de pacientes submetidos à hemodiálise prévia ao transplante foi demonstrada sobrevida significativamente maior em um ano no grupo tratado com TcFR, quando comparado a pacientes tratados com transplante hepático isolado (79,4 vs. 73,7%,  $p = 0,004$ )<sup>40</sup>.

Em uma série de pacientes com síndrome hepatorenal em hemodiálise foram comparados os resultados de pacientes tratados com TcFR ( $n = 22$ ) com pacientes receptores de THO ( $n = 80$ )<sup>41</sup>. A sobrevida em um ano foi semelhante nos dois grupos (72 vs. 66%, respectivamente,  $p = 0,88$ ). O benefício do TcFR quando comparado ao THO foi observado apenas nos indivíduos que permaneceram em hemodiálise previamente ao transplante por um período superior a oito semanas, que apresentaram maior sobrevida do que aqueles em hemodiálise por um período inferior (88 vs. 66%, respectivamente,  $p < 0,05$ ).

Recentemente foi publicado o estudo com maior tempo de seguimento em pacientes submetidos à TcFR ( $n = 75$ ), analisados durante um período de até 23 anos, observando-se excelente sobrevida em 1, 3 e 5 anos após o procedimento (81%, 73% e 67%, respectivamente)<sup>42</sup>.

## CONCLUSÃO

Desde a implementação do escore de MELD como sistema de alocação de pacientes no transplante hepático, um número crescente de pacientes cirróticos com insuficiência renal tem sido submetido à TcFR. Contudo, devido à presente escassez de órgãos, é de suma importância definir quais são os casos em que o transplante combinado terá maior benefício, evitando a alocação ineficaz de enxertos renais.

*Os autores agradecem aos Drs. Claudia Tavares de Sousa, Joaquim Ribeiro Filho, Renato Torres Gonçalves, Samanta Basto e Silvio Martins por sua valorosa colaboração na elaboração desta revisão.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Papafragkakis H, Martin R, Akalin E. Combined liver and kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15: 263-268.
2. Gonwa TA, Klintman GB, Levy M *et al*. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 361-365.
3. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35: 1179-1185.
4. Brown RS Jr, Lombardero M, Lake JR. Outcome of patients with renal insufficiency undergoing liver or liver-kidney. *Transplantation* 1996; 62: 1788-1793.
5. Salerno F, Gerbes A, Ginès *et al*. Diagnosis, prevention and management of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-1318.
6. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 269-278.
7. Caregaro L, Menon F, Angeli P *et al*. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Int Med* 1994; 154: 201-205.
8. Skulzacek PA, Szwec RG, Nolan CR *et al*. Prediction of GFR in liver transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1169-1176.
9. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B *et al*. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 660-664.
10. Gerbes AL, Gullberg V, Bilzer M *et al*. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis. *Gut* 2002; 50: 106-110.



11. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM *et al.* Renal duplex Doppler sonography: a non-invasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. *Hepatology* 1994; 20: 362-369.
12. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1279-1290.
13. Restuccia T, Ortega R, Guevara M *et al.* Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on post-transplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004; 40: 140-146.
14. Martín-Llahí M, Guevara M, Fagundes C *et al.* Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011; 140: 488-496.
15. Francoz C, Glotz D, Moreau R *et al.* The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52: 605-613.
16. Pichler R, Dittrich MO, Anderson AE *et al.* Prediction of benefit from simultaneous liver-kidney transplantation versus liver-alone transplantation: potential role for native kidney biopsy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 795A.
17. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 1-17.
18. D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 315-323.
19. Davis CL, Feng S, Sung R *et al.* Simultaneous liver-kidney transplantation: evaluation to decision making. *Am J Transplant* 2007; 7: 1702-1709.
20. Bahirwani R, Campbell MS, Siropaides T *et al.* Transplantation: impact of pretransplant renal insufficiency. *Liver Transpl* 2008; 14: 665-671.
21. Maluf DG, Fisher RA, King AL *et al.* Hepatitis C virus infection and kidney transplantation: predictors of patient and graft survival. *Transplantation* 2007; 83: 853-857.
22. De Eason JD, Gonwa TA, Davis CL *et al.* Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). *Am Journ Transplant* 2008; 8: 2243-2251.
23. The National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi> (Accessed em Dezembro 2011).
24. Barua M, Cil O, Paterson AD *et al.* Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1833-1838.
25. Ueno T, Barri YM, Netto GJ *et al.* Liver and kidney transplantation for polycystic liver and kidney: renal function and outcome. *Transplantation* 2006; 82: 501-507.
26. Millan MT, Berquist WE, So SK *et al.* One hundred percent patient and kidney allograft survival with simultaneous liver and kidney transplantation in infants with primary hyperoxaluria: a single-center experience. *Transplantation* 2003; 76: 1458-1463.
27. Brinkert E, Ganschow R, Helmke K *et al.* Transplantation procedures in children with primary hyperoxaluria type 1: outcome and longitudinal growth. *Transplantation* 2009; 87: 1415-1421.
28. Cochat P, Schäfer K. Should liver transplantation be performed before advanced renal insufficiency in primary hyperoxaluria type 1? *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 212-218.
29. Mousson C, Heid B, Justrobo E *et al.* Successful hepatorenal transplantation in hereditary amyloidosis caused by a frame-shift mutation in fibrinogen A- $\alpha$  chain gene. *Am J Transplant* 2006; 6: 632-635.
30. McMillan RW, Gelder FB, Zibari GB *et al.* Soluble fraction of class I human histocompatibility leukocyte antigens in the serum of liver transplant recipients. *Clin Transplant* 1997; 11: 98-103.
31. Reichman TW, Marino SR, Milner J *et al.* Acute humoral rejection in an ABO compatible combined liver-kidney transplant—the kidney is not always protected. *Am J Transplant* 2009; 9: 1957-1960.
32. Bertelli R, Nardo B, Cavallari G *et al.* Kidney transplantation combined with other organs in Bologna: an update. *Transplant Proc* 2008; 40: 1867-1868.
33. Askar M, Schold J, Fung J *et al.* Combined liver-kidney transplants: allosensitization and patient outcomes. *Transplantation* 2011; 91: 1286-1292.
34. Vivarelli M, Burra P, Barba G *et al.* Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: a prospective study. *J Hepatol* 2007; 47: 793-798.
35. Baid S, Tolkoff-Rubin N, Saidman S *et al.* Acute humoral rejection in HCV infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy. *Am J Transplant* 2003; 3: 74-78.
36. Cerny A. Hepatitis C after simultaneous liver-kidney transplantation. *J Hepatol* 2009; 51: 839-841.
37. Liang W, Wang D, Ling X *et al.* Sirolimus based immunosuppression for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transplant* 2012; 18: 62-69.
38. Wutrich RP, Kistler AD, Serra AL. Impact of mammalian target of rapamycin inhibition in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplant Proc* 2010; 42: S44-S46.
39. Locke JE, Warren DS, Singer AL *et al.* Declining outcomes in simultaneous liver-kidney transplantation in the MELD era: ineffective usage of renal allografts. *Transplantation* 2008; 85: 935-942.
40. Schmitt TM, Kumer SC, Al-Osaimi A *et al.* Combined liver-kidney and liver transplantation in patients with renal failure: outcomes in the MELD era. *Transplant Internat* 2009; 22: 876-883.
41. Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M *et al.* Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation* 1997; 64: 1760-1765.
42. Ruiz R, Jennings LW, Kim P *et al.* Indications for combined liver and kidney transplantation: propositions after a 23-yr experience. *Clin Transplant* 2010; 24: 807-811.

## ADERÊNCIA EM TRANSPLANTE RENAL

Hélady Sanders Pinheiro  
 Elisa de Oliveira Marsicano  
 Daniela C. Sampaio de Brito



### INTRODUÇÃO

O transplante renal (TxR) é considerado a melhor opção terapêutica para o paciente com doença renal crônica (DRC), tanto do ponto de vista médico, quanto social ou econômico<sup>1</sup>. A sobrevida do enxerto renal é resultado da complexa interação de fatores biomédicos, sociodemográficos, comportamentais, assim como de características e práticas dos centros transplantadores<sup>2</sup>. Atualmente, com os esquemas mais modernos de imunossupressão, as sobrevidas do enxerto e do paciente com TxR são excelentes no primeiro ano, porém, na metade da última década, observamos também uma estagnação em termos de melhora nas taxas de sobrevida nos anos seguintes<sup>3</sup>. Esses dados ilustram o grande desafio, que é a melhora destes desfechos a longo prazo. A não aderência (NAd) aos regimes terapêuticos tem surgido como um importante fator de risco comportamental relacionado a desfechos clínicos e econômicos desfavoráveis em populações transplantadas. Além disto, a NAd aos regimes terapêuticos é um fator que pode ser alvo de intervenções e, portanto, tem o potencial de se configurar em uma estratégia comportamental que resulte em melhora nos desfechos após o TxR<sup>2,4-7</sup>.

### DEFINIÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu, em 2003, a aderência ao tratamento como: “a extensão em que o comportamento de um indivíduo, como tomada de medicações, seguimento de dieta e/ou modificações do hábito de vida, corresponde às recomendações prescritas pelos profissionais de saúde”. Esse conceito traz modificações em relação ao anterior, pois inclui dois pontos essenciais: ele prevê que o paciente não só concorde, mas também participe ativamente do tratamento e que nas recomendações deste se incluem as medidas

que envolvem outros profissionais, além do médico<sup>8</sup>. É fato que a maioria dos estudos realizados avaliando esse assunto se restringe, porém, a avaliar a aderência aos medicamentos prescritos, provavelmente pela menor dificuldade metodológica<sup>9</sup>.

Em transplante, uma conferência de consenso recente propôs que se definisse NAd como: “desvio de comportamento ao regime medicamentoso prescrito, suficiente para influenciar adversamente o resultado do tratamento proposto”. Ao contrário da definição geral, que não considera diretamente as consequências da NAd, os autores valorizaram o significado clínico da NAd à terapia medicamentosa imunossupressora<sup>4,6</sup>. No contexto do transplante, também podemos ressaltar que a maioria dos estudos avalia apenas o aspecto do comportamento em relação à medicação imunossupressora. Essa característica pode ser reflexo do fato de que a tomada correta da medicação imunossupressora é um aspecto fundamental do complexo regime terapêutico que os pacientes precisam seguir para alcançar e preservar uma boa função do enxerto<sup>10</sup>.

Quando se avalia os desvios de comportamento em relação ao regime prescrito, é importante identificar as dimensões específicas em que eles ocorrem. Os problemas com NAd ao regime prescrito podem ocorrer por omissão de tomada, pelo atraso na tomada, omissão de pelo menos duas doses consecutivas (*drug holidays*) e por redução arbitrária da dose<sup>11</sup>. Após o transplante é de extrema relevância não só se o paciente faz uso das medicações prescritas, mas também se são seguidos os horários. Ao contrário de outras doenças crônicas, mesmo pequenos desvios do regime prescrito, como, por exemplo, atraso de mais de 2 horas, omissão de 2% do total prescrito ou os *drug holidays*, estão associados com risco aumentado de episódios de rejeição aguda tardia, perda e disfunção do enxerto<sup>12-14</sup>.

## PREVALÊNCIA E CONSEQUÊNCIAS DA NAD

A NAd é considerada um fator de risco para rejeição e perda do enxerto renal<sup>7,10,15-17</sup>. Quando se considera avaliar as consequências da NAd aos imunossuppressores em TxR, é interessante diferenciar a NAd clínica e subclínica. A NAd clínica refere-se àquela relacionada a um evento ou desfecho clínico, por exemplo rejeição aguda ou perda do enxerto. Já a subclínica se propõe a identificar esse comportamento independente da presença concomitante desses eventos. Sabemos que com a NAd clínica identificamos apenas a ponta do *iceberg* no que se refere ao contingente de todos os pacientes não aderentes. Por outro lado, com a NAd subclínica pretendemos identificar todos esses pacientes sob risco, para que ela seja medida e analisada como um fator tempo dependente, uma vez que a aderência é um comportamento dinâmico<sup>7</sup>.

Apesar de nos parecer, sem dúvidas, clinicamente importante, há poucas publicações sobre a frequência e as consequências da NAd com qualidade metodológica. O principal problema consiste em qual método se utiliza para o diagnóstico da NAd, o que será discutido posteriormente neste capítulo. Em uma revisão sistemática da literatura, Butler *et al* relatam que em 36 estudos sobre pacientes com TxR, realizados entre 1980 e 2001, foi encontrada uma mediana de frequência de NAd de 22,3%. Os métodos diagnósticos adotados diferiam muito entre os centros, sendo também observada uma variação grande na frequência, de 1,4 a 66,7%<sup>18</sup>. Em revisão mais recente, incluindo transplante de vários órgãos realizados entre 1981 e 2005, Dew *et al*<sup>19</sup> encontraram prevalência de NAd geral de 22,6/100 pacientes/ano e que a do TxR era a maior entre os transplantes avaliados, 35,6/100 pacientes/ano. Não há estudos que avaliem a frequência nem a prevalência de NAd em TxR no Brasil. Nosso grupo, recentemente, avaliou a NAd em nosso Serviço de transplante renal de forma transversal, a partir de três métodos diagnósticos, e encontrou uma frequência de 35,4% de NAd<sup>19</sup>.

A despeito das diferenças nos métodos utilizados para se medir a frequência da NAd, considera-se que ela seja frequente, subestimada e que seja mais prevalente em adolescentes e crianças<sup>7,11</sup>.

A maioria dos estudos publicados sobre as consequências clínicas da NAd, as drogas imunossupressoras diz respeito à população com TxR. Para se medir os efeitos da NAd à medicação imunossupressora em transplante, avalia-se a perda do enxerto ou a ocorrência de episódios de rejeição aguda, especialmente os episódios tardios, ocorridos após os seis primeiros meses pós-TxR. Utilizando-se da classificação de NAd clínica e a técnica de meta-análise, Butler *et al* mostraram que 36% das perdas de enxerto estavam associadas à NAd. Avaliando-se pela perspectiva da NAd subclínica, esses autores relataram risco sete vezes maior de perda do enxerto nos pacientes não aderentes<sup>18</sup>. Estudos mais recentes, já com o uso de imunossuppressores mais potentes, também relatam pior sobrevida e risco independente de perda do enxerto em torno de 40% nos pacientes não aderentes<sup>14,16</sup>.

Há poucos estudos prospectivos sobre as consequências da NAd. Os resultados desses estudos mostram que a NAd ocorre precocemente, já entre o período de 0 e 90 dias após o TxR e que ela tende a aumentar com o passar do tempo. Os episódios de rejeição tardia são mais frequentes e a sobrevida do enxerto é pior. Outra informação importante é que mesmo infrações mínimas ao regime de imunossuppressores têm valor preditivo significativo para piores desfechos<sup>12,21</sup>.

Outra forma de se inferir as consequências da NAd é avaliando a presença da lesão/nefropatia crônica do enxerto, uma vez que essa está relacionada à imunossupressão insuficiente e a episódios de rejeição aguda. Um único estudo prospectivo com 146 pacientes mostrou que os pacientes não aderentes apresentaram duas vezes mais rejeições agudas tardias (RR 3,2) e deterioração progressiva da função do enxerto, com níveis de creatinina 40% mais elevados, ao final de cinco anos de acompanhamento. Outro aspecto relevante é a hipótese de que possa haver um padrão de morfologia da biópsia renal relacionada à NAd, uma vez que nessa, em pacientes não aderentes, foram descritos mais frequentemente ativação humoral, fibrose intersticial e atrofia tubular mais intensos<sup>13</sup>.

As consequências da NAd podem ser exploradas não só do ponto de vista clínico, mas também às expensas de seus efeitos econômicos. Os custos do tratamento do paciente transplantado não aderente relacionam-se a maior custo incremental e bruto estimado<sup>16,22</sup>.

## MÉTODOS PARA AVALIAR A ADERÊNCIA AO TRATAMENTO

Como citado anteriormente, uma questão primordial a ser resolvida é o método utilizado para se identificar a NAd. Para o diagnóstico da NAd, podemos utilizar métodos diretos e indiretos. O primeiro é baseado na dosagem do fármaco no sangue, na utilização de marcador biológico para sua identificação e na observação direta da tomada da medicação. O segundo utiliza-se da aplicação de entrevistas, autorrelato do indivíduo, verificação da resposta clínica, técnicas de contagem de medicação, opinião do profissional em relação à aderência do paciente ao tratamento e utilização de embalagens eletrônicas<sup>4,6,9,17</sup> (Quadro 74.1). Sabe-se que todos os métodos possuem limitações e podem super ou subestimar a aderência, não existindo um consenso sobre o método padrão-ouro<sup>8,9</sup>.

A monitorização eletrônica e os autorrelatos são os métodos mais utilizados em estudos pós-transplante para diagnosticar a aderência<sup>23-27</sup>. A monitorização eletrônica constitui um método moderno, preciso e recomendado como a melhor medida para avaliar a NAd. Contudo, apresenta alto custo e requer o uso de embalagens especiais que contenham na tampa um chip. O funcionamento do dispositivo baseia-se no fato de que, para cada abertura e fechamento da tampa da embalagem, é memorizada uma tomada de medicamento; os dados coletados são armazenados e quando o paciente retorna ao



Quadro 74.1 – Métodos disponíveis para mensurar a NAd, com suas vantagens e desvantagens.

Métodos diretos		
Método	Vantagens	Desvantagens
Dosagem da medicação no sangue	Objetivo	Alto custo, falsa impressão sobre a aderência
Marcador biológico	Objetivo	Alto custo
Observação direta da tomada da medicação	Mais exato	O paciente pode recusar ou esconder a medicação, impossível utilizar na rotina ambulatorial
Métodos indiretos		
Método	Vantagens	Desvantagens
Questionário, autorrelato ( <i>self-report</i> )	Simple, custo baixo, mais utilizado	Superestima a aderência, resultados distorcidos pelo paciente
Contagem de comprimidos	Objetivo, confiável, custo baixo	Fácil alteração pelo paciente
Reabastecimento de comprimidos	Objetivo, custo baixo	A prescrição atual diferente depende da farmácia e da análise do programa de computador
Diário do paciente	Ajuda a recordar erros e efeitos adversos	Fácil alteração pelo paciente, dificuldade de registros precisos
Resposta clínica	Simple, baixo custo	Outros fatores podem influenciar a resposta
Monitorização eletrônica	Preciso	Alto custo, depende do retorno dos dados pelo paciente e da análise de computador

Fonte: Modificado de Osterberg<sup>9</sup>, Hansen *et al*<sup>22</sup>.

serviço são transferidos para um programa de computador. Obtêm-se assim dados sobre as datas e os horários das prováveis tomadas. A monitorização eletrônica é um dispositivo útil, mas não documenta se o paciente realmente ingeriu a droga ou a dose correta. Os pacientes podem abrir o recipiente e não tomar a medicação ou tomar a quantidade errada, invalidando os dados. Outra questão limitante é o fato de que só monitora uma droga por vez, o que em TxR é um complicador, uma vez que a maioria dos esquemas imunossupressores é composta por três drogas. Como seu uso tem efeito placebo, já que o indivíduo tem conhecimento do que está sendo monitorizado, ele também pode ser utilizado como uma estratégia para aumentar a aderência. Pelas razões expostas, esse instrumento tem sido usado em pesquisas de diagnóstico e de intervenções em NAd<sup>4,5,8,9,17,23</sup>.

Os questionários ou autorrelatos são os métodos indiretos mais utilizados na prática clínica, pois são de baixo custo, de fácil utilização, sem complicações e podem ser facilmente combinados com outras medidas, como a análise e resposta clínica. Porém uma questão fundamental é que o instrumento seja validado para a população a ser estudada, isto é, que tenha tido suas propriedades psicométricas avaliadas e, portanto, aprovadas para o uso proposto<sup>9,24,28</sup>.

Quando pretendemos aplicar a técnica de autorrelato, podemos usar um instrumento inespecífico para transplante que avalie a tomada de medicamentos prescritos, independente de sua doença. Como exemplo, podemos citar o teste de Morisky<sup>29</sup> e a medida de adesão aos tratamentos (MAT)<sup>30</sup>. Por outro lado, existem alguns

instrumentos que foram desenvolvidos especificamente para avaliar a aderência à terapia imunossupressora após o transplante de órgão sólido. Eles utilizam o autorrelato do paciente para verificar a NAd em relação à tomada da medicação. Entre eles, podemos destacar: a *Siegel Scale*<sup>21</sup>, o *Imunossupressant Therapy Adherence Instrument – ITAS*<sup>30</sup>, a *Basel Assessment of Adherence with Imunossuppressive Medication Scale (BAASIS)*<sup>22,26,28</sup>.

O diagnóstico é o primeiro passo para se abordar a NAd. Como não há consenso sobre um instrumento que seja padrão-ouro, recomenda-se que se utilize a técnica de triangulação de métodos que consiste em combinar mais de um instrumento e dessa forma, aumente a acurácia do diagnóstico da NAd em transplante<sup>9</sup>. Os autorrelatos são os instrumentos preferidos para uso na abordagem clínica, pois são de baixo custo, fáceis de aplicar e de quantificar e podem ser facilmente combinados com outros métodos já em uso na prática clínica, como a dosagem de drogas ou julgamento dos profissionais. Quando se utiliza a técnica da triangulação, os autorrelatos devem ser o componente central para o diagnóstico da NAd. Recomenda-se, portanto, que não devem ser nunca empregados como a única ferramenta diagnóstica<sup>9,24,28</sup>.

No Brasil, não está disponível nenhum instrumento de autorrelato validado para o diagnóstico de NAd no pós-transplante, pois os citados acima foram criados em inglês. Assim, realizamos um estudo de validação da escala BAASIS no Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisa em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (NIEPEN/UFJF). A escolha do instrumento foi

devido à praticidade e à simplicidade de aplicação das questões elaboradas e por delimitar o tempo de avaliação da medicação nas quatro últimas semanas e principalmente por contemplar as dimensões relevantes da utilização da medicação imunossupressora em relação à tomada da medicação, como a omissão de doses, horário e reduções arbitrárias das doses<sup>27</sup>.

Para a validação do instrumento, realizamos a adaptação transcultural e análise das propriedades psicométricas (confiabilidade e validade)<sup>32-36</sup>. Na etapa de adaptação transcultural, o instrumento foi traduzido, retrotraduzido, analisado por um comitê de especialistas e pré-testado e assim obtivemos a versão final traduzida para o português.

O instrumento demonstrou confiabilidade por meio de testes de reprodutibilidade intra e interobservador (variância = 0,01 entre as aplicações) e um alfa de *cronbach* de 0,7. Quanto à validade, em relação a validade de conteúdo o comitê de especialistas fez um julgamento e sugeriu pequenos ajustes em duas questões do instrumento. Para a validade de critério, a escala foi correlacionada com uma medida do mesmo constructo, o MAT, e obteve-se correlação de  $r = 0,65$ , ou seja, adequada. E a validade de constructo foi avaliada pela técnica de análise fatorial exploratória que demonstrou unidimensionalidade e um bom ajuste das três primeiras questões do instrumento ( $r = 0,76$ ;  $r = 0,80$  e  $r = 0,68$ ) e a quarta questão apresentou correlação de 0,35. Os resultados demonstraram que o instrumento BAASIS apresenta boas propriedades psicométricas, podendo ser utilizado na prática clínica e em pesquisas sobre aderência em transplante no Brasil<sup>37</sup>.

A NAd é um processo dinâmico e, portanto, sua avaliação, independente de que instrumento ou técnica que se utilize, deve ser realizada sistematicamente no decorrer do tempo após TxR, com medidas repetidas. Outra fundamentação é a de que a NAd tende a aumentar com o passar do tempo, após instituída a terapia medicamentosa<sup>9,12</sup>. Por sua relevância, recomenda-se que seja incorporada nas avaliações clínicas rotineiras do paciente transplantado<sup>4,6</sup>.

No acompanhamento clínico, a presença de três condições elevam o risco de suspeição de NAd: cancelamentos ou adiamentos frequentes das consultas, resposta ao tratamento precária e reconhecimento por parte do paciente de dificuldades em seguir o regime prescrito. Provavelmente a abordagem mais eficiente em identificar a NAd é a vigilância constante pela equipe para identificar a presença ou aparecimento desses preditores e o diagnóstico precoce da NAd<sup>4</sup>.

## CONDIÇÕES ASSOCIADAS À NÃO ADERÊNCIA

A aderência é considerada um fenômeno multidimensional resultante da interação de cinco dimensões: fatores socioeconômicos, características da doença, do tratamento, do paciente e sistema e equipe de saúde, sendo esses considerados também fatores de risco para NAd<sup>8</sup> (Quadro 74.2).

Os grupos de fatores determinantes ou de risco para NAd mais estudados são os socioeconômicos e os relacionados à doença; porém esses são os mais difíceis de serem modificados com alguma medida para reduzir a NAd<sup>19,28</sup>. Essas condições citadas são gerais e, dessa forma, recomenda-se a identificação dos determinantes específicos em cada população para que sejam traçadas medidas direcionadas para a condição do grupo sob avaliação<sup>4,6</sup>. O ideal seria que os fatores individuais preditivos de NAd fossem identificados previamente ao transplante e uma abordagem multidisciplinar pudesse ser implementada para detectar e reduzir as barreiras para a NAd, até mesmo antes do transplante<sup>4</sup>. Em pacientes transplantados, entre os fatores gerais descritos para NAd, os aspectos observados como mais importantes são os listados no quadro 74.3<sup>17,38</sup>. A busca dos fatores de risco é uma medida que auxilia na identificação de pacientes sob risco de NAd<sup>4</sup>.

Quadro 74.2 – Fatores de risco para NAd.

Fatores	Características/riscos
Socioeconômico	Idade, gênero, raça, estado civil, escolaridade, ocupação, custos do tratamento
Doença	Cronicidade da doença Gravidade dos sintomas
Tratamento	Complexidade do regime terapêutico Efeitos colaterais das drogas Tempo de espera para o transplante Não comparecimento às consultas Tipo de doador
Paciente	Esquecimento Estresse Distúrbios psiquiátricos Falta de conhecimento Hábitos de vida Aceitação da doença
Sistema e equipe de saúde	Políticas de saúde Acesso aos centros de tratamento Comunicação profissional/paciente Valorização profissional Duração das consultas Cultura

Fonte: Modificado de WHO<sup>8</sup>, Denhaerynch *et al*<sup>4</sup>, Hansen *et al*<sup>22</sup>, Fine *et al*<sup>4</sup>.

Quadro 74.3 – Fatores associados com NAd em pacientes transplantados.

NAd prévia ao transplante	Nível educacional elevado
Distúrbio psiquiátrico	Seguimento inadequado
Desordens da personalidade	Educação pré-transplante inadequada
Suporte social precário	Efeitos adversos múltiplos
Uso de drogas ilícitas	Regimes terapêuticos complexos
Adolescência	Maior tempo pós-transplante

Fonte: Modificado de Morrissey *et al*<sup>39</sup>.



Os adolescentes são um grupo de particular atenção, pois a prevalência da NAd é mais elevada. Os estudos mostram que nesses pacientes a NAd está associada a: falta de supervisão dos pais, conflitos entre pais e filho, distúrbios psiquiátricos, distúrbios cognitivos, distúrbios psiquiátricos dos pais, crises familiares, suporte insuficiente e responsabilidade em tomar medicações insuficiente<sup>4,40</sup>.

Pacientes do gênero feminino e com menos de um ano de transplante são mais aderentes ao tratamento. Já os do gênero masculino, os jovens, os que receberam o órgão de um doador vivo e os que possuem estilo de vida com inúmeros compromissos são menos aderentes ao tratamento<sup>25,27,31</sup>.

No estudo conduzido por nosso grupo (NIEPEN/UFJF), em uma amostra de 100 transplantados renais, 34% dos pacientes eram não aderentes ao tratamento imunossupressor. A aderência foi mensurada pelo instrumento de autorrelato, a escala BAASIS, e as condições associadas à NAd foram coletadas por meio de um questionário, de acordo com a Organização Mundial da Saúde. Quanto aos fatores associados à NAd, em análise univariada, os pacientes que possuíam renda familiar acima de 5 salários, que residiam a mais de 100km do centro transplantador e possuíam seguro de saúde privado eram não aderentes ao tratamento imunossupressor. Na análise multivariada apenas a renda familiar acima de 5 salários foi o fator de risco para NAd (OR = 4,130)<sup>20</sup>.

A partir do reconhecimento dos fatores associados à NAd dos pacientes acompanhados em cada serviço de transplante, poderemos traçar intervenções específicas e individuais para minimizar a NAd, uma vez que as barreiras enfrentadas pelos pacientes para aderir ao tratamento são muitas, o que exige dos profissionais de saúde ações sistemáticas para avaliar e intervir, objetivando resultados satisfatórios na aderência ao tratamento<sup>4,8</sup>.

## ASPECTOS PSICOLÓGICOS ASSOCIADOS À NÃO ADERÊNCIA

A NAd é uma variável comportamental, porém poucos estudos abordam esse aspecto com maior profundidade. Dentre as variáveis da aderência relacionadas ao paciente estão as psicológicas, que englobam hábitos de vida e culturais, crenças sobre a saúde, aceitação e adaptação à doença e ao tratamento e saúde mental<sup>41</sup>. Nessa ressaltamos os quadros depressivos e os diversos níveis de ansiedade, assim como o estresse e os padrões de enfrentamento ao estresse ou padrões de *coping* como fatores de risco para a NAd ao tratamento no pós-TxR<sup>42,43</sup>.

O TxR, mesmo constituindo-se como a modalidade terapêutica que traz maior impacto positivo na qualidade de vida do paciente com DRC, também acarreta diferentes fontes de estresse, tais como medo de rejeição, imposição de um complexo regime medicamentoso e convivência com seus possíveis efeitos colaterais, repetidas hospitalizações e infecções, autovigilância e excesso de cuidados dos familiar e/ou do próprio doador vivo, e o não retorno ao estilo de vida anterior à doença<sup>44,45</sup>. De

acordo com sua capacidade de resposta e de seus recursos pessoais e sociais disponíveis, o paciente pode ou não desenvolver um quadro de estresse diante dos estressores descritos.

O conceito atual define o estresse como uma reação complexa e global que envolve componentes físicos, psicológicos, mentais e hormonais que tem, em sua gênese, a necessidade do organismo em lidar com algo que ameace sua homeostase. Se prolongado, pode levar a um estado de vulnerabilidade para várias doenças graves, o que poderá afetar a capacidade de resposta do paciente, por exemplo, em seu autocuidado, incluindo neste a aderência ao tratamento<sup>46</sup>. O estresse é um processo que se desenvolve em três fases: alerta, resistência e exaustão. Na fase de alerta, o organismo comporta-se para a reação de luta ou fuga, para a preservação da própria vida. Se o estresse se mantém presente por tempo indeterminado, a fase de resistência inicia-se com a tentativa do organismo em se adaptar e retornar à condição de homeostase. A continuidade do estressor e a impossibilidade do uso de estratégias para lidar com o estresse levam o organismo à fase de exaustão e à manifestação de quadros patológicos<sup>47</sup>. Em seus estudos para a padronização do Inventário de Sintomas de *Stress* para Adultos, Lipp (2000)<sup>48</sup> identificou uma quarta fase, denominada como quase exaustão. Nesta, as doenças começam a surgir, porém em menor gravidade, comparando-se com a fase de exaustão.

O termo enfrentamento, do inglês *coping*, são esforços cognitivos e comportamentais para lidar com demandas específicas que surgem em situações de estresse<sup>49</sup>. As estratégias de enfrentamento podem ser classificadas quanto à função em duas categorias: focalizado no problema e na emoção. No *coping* focalizado no problema há tentativa de modificação do problema ou situação causadora de estresse; e no enfrentamento focalizado na emoção a tentativa é de se regular a resposta emocional causada pelo problema ou fonte do estresse. Estudos têm identificado ainda outras estratégias como busca de suporte social, religiosidade e distração. Respostas eficazes resultam em ajustamento positivo ao estresse, minimizando o impacto desse na saúde mental e física do paciente<sup>50</sup>.

Avaliamos a relação entre o estresse e os padrões de *coping* com a aderência ao tratamento imunossupressor após o TxR em 50 pacientes com mais de um ano de TxR acompanhados no NIEPEN/UFJF. Os pacientes foram classificados em aderentes e não aderentes pelo instrumento BAASIS e o estresse e os padrões de *coping* foram avaliados pelo Inventário de Sintomas de *Stress* para Adultos de Lipp (ISSL) e pela Escala de Modos de Enfrentamento de Problemas (EMEP), respectivamente, sendo ambos validados para a população brasileira. Metade da amostra apresentou diagnóstico positivo de estresse, sendo este observado com maior frequência nos pacientes não aderentes (64 vs. 36%,  $p < 0,04$ ). Em relação à cronicidade do estresse, o grupo de pacientes não aderentes encontrava-se em estágios mais avançados (50 vs. 33%,  $p = 0,68$ ). Os padrões de *coping* focalizados na resolução de problemas e na busca de suporte social apresentaram maior tendência em pacientes aderentes



(76 vs. 52%,  $p = 0,07$ ). Podemos concluir que a presença de estresse e as respostas de enfrentamento ao estresse ou padrões de *coping* baseadas na resolução do problema e busca de suporte social são variáveis psicológicas que se encontram associadas à NAd ao tratamento imunossupressor no TxR<sup>51</sup>.

O diagnóstico e a abordagem destas características exemplificam a necessidade da equipe multiprofissional na prevenção e tratamento da NAd.

## INTERVENÇÕES PARA PROMOVER A ADERÊNCIA AO TRATAMENTO

Para reduzir os riscos de complicações pós-transplante relacionadas à NAd ao tratamento imunossupressor é fundamental investir em intervenções preventivas e diminuir a NAd ao longo do período pós-transplante<sup>4,7,11,12,17</sup>.

A despeito da importância do tema, há poucos estudos sobre intervenções para minimizar a NAd na população transplantada<sup>5</sup>. Podemos, por outro lado, considerar as recomendações de outras doenças crônicas e aplicá-las no contexto do transplante de órgãos. Uma premissa importante é a de que as medidas devem ter como objetivo não apenas a redução dos níveis de NAd avaliados a curto prazo, mas os resultados devem ser direcionados para a diminuição dos eventos adversos a médio e longo prazo. Portanto, o que devemos ter como meta seria a menor prevalência de episódios de rejeição aguda tardia, de disfunção do enxerto e de pior sobrevida associados à NAd<sup>5,52,53</sup>.

Os fatores de risco identificados para NAd são categorizados em socioeconômicos, relacionados ao paciente, ao tratamento, ao sistema e ao serviço de saúde<sup>8</sup>. Os fatores de risco modificáveis, como a falta de conhecimento, apoio social ou baixa capacidade de comunicação, são aqueles que devem ser alvo de intervenções eficazes<sup>5,10</sup>.

As ações necessárias são em geral complexas, muitas vezes exigem emprego extra de recursos financeiros e devem ser programadas para serem empregadas a longo prazo, uma vez que a NAd tende a aumentar com o tempo após TxR. Como estratégia para atingir resultados satisfatórios, recomendam-se intervenções com equipe interdisciplinar e que atue de forma multidimensional contemplando as três categorias dos aspectos envolvidos: educacionais ou cognitivos, comportamentais ou de aconselhamento, e psicológicos ou afetivos<sup>5</sup>. Outro aspecto relevante é que as ações devem prever os vários níveis de atenção: o sistema de saúde, o centro transplantador, o binômio cuidador-paciente e o próprio paciente<sup>5,10</sup>.

Uma combinação de condutas a longo prazo devem ser propostas como: informações sobre aderência tanto no pré e no pós-transplante, simplificar o regime medicamentoso, utilizar dispositivos eletrônicos, oferecer assistência psicológica e social, envolver a família ou um cuidador, realizar visita domiciliar ao paciente transplantado, responsabilizar o paciente pelo seu tratamento, manter a equipe de saúde atualizada por meio de treinamentos

Quadro 74.4 – Intervenções para melhorar a aderência ao tratamento medicamentoso em transplante.

Educação e intervenções clínicas
Assegurar que o paciente conheça seus medicamentos por meio de dosagem, nome e razão da prescrição. Reforçar estes pontos durante todas as consultas
Informar sobre os efeitos adversos das drogas
Fornecer instruções escritas para cada mudança na dosagem de medicamentos ou na frequência
Reduzir o número e a frequência das medicações. Sempre que possível, os medicamentos devem ser dados uma ou, no máximo, duas vezes por dia
Desenvolver o entendimento de que o paciente precisa tomar os imunossupressores, mesmo que o órgão transplantado esteja com boa função
Informar sobre problemas durante cada visita clínica e atender aos interesses específicos de cada paciente
Monitorar o cumprimento da realização de exames laboratoriais, consultas clínicas e fornecimento da medicação pelo sistema de saúde.
Abordagens comportamentais e psicossociais
Identificar e envolver um sistema de apoio <i>backup</i> (família ou amigos)
Tratar a ansiedade, a depressão ou outros problemas psicológicos
Usar uma abordagem de não julgamento para a discussão de aderência
Resolver os problemas sociais, tais como seguros de saúde ou dificuldades na escola ou no trabalho
Integrar a tomada da medicação na rotina diária
Considerar lembretes como alarmes ou alertas digitais
Proporcionar educação permanente de discussão e aconselhamento de fácil acesso

Fonte: adaptado de Morrissey *et al*<sup>39</sup>.

Os resultados das medidas já empregadas não revelam grande eficiência, nem a curto nem a longo prazo, impedindo, portanto, que tenhamos disponíveis no momento recomendações consensuais. Mais estudos sobre intervenções que evidenciem melhor aderência ao tratamento são necessários e para que também possamos estabelecer realmente intervenções eficazes e individualizadas para a população de transplantados<sup>4,5</sup>.

## CONCLUSÃO

A NAd ao tratamento imunossupressor no pós-TxR é um importante fator de risco para desfechos desfavoráveis a longo prazo. É fundamental identificar os pacientes não aderentes para que possamos propor intervenções individuais de acordo com as características de cada população transplantada.

Existem diversos fatores de risco para NAd e, como já discutimos ao longo desse capítulo, vão desde fatores socioeconômicos até psicológicos, modificáveis ou não, mas que, em grande parte dos casos, são passíveis de intervenções eficazes para a busca de resultados favoráveis

no pós-transplante, proporcionando ao paciente e equipe mais segurança e resultados positivos no tratamento e reduzindo também os custos em saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neipp M, Jackobs S, Klempnauer J. Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625, Hannover, Germany. Neipp.Michael@mh-hannover.de
2. Morris PJ, Stuart JK (eds). *Kidney Transplantation: Principles and Practice*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, 2008, pp 761.
3. 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.
4. Fine RN, Becker Y, De Geest S *et al*. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant* 2009; 9: 35-41.
5. De Bleser L, Matteson M, Dobbels F *et al*. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. *Transpl Int* 2009; 8: 1-18.
6. KIDNEY Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9:1-157.
7. De Geest S, Denhaerynck K, Dobbels F. Compliance in solid organ transplantation. In Grinyó JM (ed). *International Transplantation Updates*. Permanyer Publications: Barcelona, Spain, 2011, pp 63-81.
8. Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2003.
9. Osterberg, LB. Drug therapy: adherence to medication. *N Engl Med* 2005; 353: 487-497.
10. De Geest S. Immunosuppressive drugs and non-adherence in transplantation. *J R Nurs* 2010; 2: 58-63.
11. Prendergast MB, Gaston RS. Optimizing medication Adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1305-1311.
12. Nevins TE, Thomas W. Quantitative patterns of Azathioprine adherence after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 87: 711-718.
13. Lerut E, Kuypers DR, Verbeken E *et al*. Acute rejection in non-compliant renal allograft recipients: a distinct morphology. *Clin Transplant* 2007; 21:344-351.
14. Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler MA *et al*. A retrospective analysis of immunosuppression compliance, dose reduction and discontinuation in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2704-2711.
15. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I *et al*. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int* 2005; 18: 1121-1133.
16. Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL *et al*. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. *Am J Transplant* 2009; 9: 2597-2606.
17. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Current and predictive of self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
18. Butler JA, Peveler RC, Roderick P *et al*. Measuring compliance with drug regimens after renal transplantation: comparison of self-report and clinician rating with electronic monitoring. *Transplantation* 2004; 77: 786-789.
19. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A *et al*. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation* 2007; 7: 858-873.
20. Marsicano EO, Sanders HP, Brito DCS *et al*. Fatores associados à não aderência do paciente transplantado renal à terapêutica imunossupressora. *Anais do Congresso Brasileiro de Transplante*. Belém, 2011.
21. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Rehfeld R *et al*. Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 2497-2504.
22. Cleemput I, Dobbels F. Measuring patient-report outcomes in solid organ transplant recipients. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 269-286.
23. Hansen R, Seifeldin R, Noe L. Medication adherence in chronic disease: issues in posttransplant immunosuppression. *Transplant Proc* 2007; 39: 1287-1300.
24. Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A *et al*. Diagnostic accuracy of measurement methods to assess non-adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 1-11.
25. Denhaerynck K, Steiger J, Bock A *et al*. Prevalence and risk factors of non-adherence with immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2007; 7: 108-116.
26. Schmid-Mohler G, Thut MP, Wüthrich RP *et al*. Non-adherence to immunosuppressive medication in renal transplant recipients within the scope of the integrative model of behavioral prediction: a cross-sectional study. *Clin Transplant* 2009; 10:1-10.
27. Goldfarb-Rumyantzev AS, Wright S, Ragasa R *et al*. Factors associated with nonadherence to medication in kidney transplant recipients. *Nephron Clin Pract* 2011; 117: 33-39.
28. Dobbels F, Berben L, De Geest S *et al*. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication non-adherence in adult transplant patients to date: a systematic review. *Transplantation* 2010; 90: 205-219.
29. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
30. Delgado AB, Lima ML. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicol Saude Doenças* 2001; 2: 81-100.
31. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM *et al*. Development and validation of an immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns* 2005; 59: 10-13.
32. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1417-1432.
33. Guillemin F. Cross-cultural adaptation and validation of health status measures. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 61-63.
34. Hulley BS, Cummings SR, Browner WS *et al* (eds). *Delineando a Pesquisa Clínica: uma Abordagem Epidemiológica* 3<sup>th</sup> ed. Artmed: Porto Alegre, 2008, pp 55-67.
35. Erthal TC (ed). *Manual de Psicometria*, 8<sup>th</sup> ed. Jorge Zahar: Rio de Janeiro, 2009, pp 120-130.
36. Kimberlin CL, Winterstein AG. Validity and reliability of measurement instruments used in research. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65: 2276-2284.
37. Marsicano EO, Sanders HP, Brito DCS *et al*. Validação da escala the Basel Assessment of Adherence with Imunosuppressive Medication Scale para aderência pós Tx renal. *Anais do Congresso Brasileiro de Transplante*. Belém, 2011.
38. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS *et al*. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002; 40: 794-811.
39. Morrissey EP, Flynn LM, Lin S. Medication noncompliance and its implications in transplant recipients. *Drugs* 2007; 67: 1463-1481.
40. Dobbels F, Van Damme-Lombaerts R, Vanhaecke J *et al*. Growing pains: Non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 381-390.
41. Dobbels F, Vanhaecke J, Dupont L *et al*. Pretransplant predictors of posttransplant adherence and clinical outcome: an evidence base for pretransplant psychosocial screening. *Transplantation* 2009; 87: 1497-1504.
42. Gremigni P, Bacchi F, Turrini C *et al*. Psychological factors associated with medication adherence following renal transplantation. *Clin Transplant* 2007; 21: 710-715.

43. Constantiner M, Cukor D. Barriers to immunosuppressive medication adherence in high-risk adult renal transplant recipients. *Dial Transplant* 2011; 40: 60-66.
44. Fallon M, Gould D, Wainwright SP. Stress and quality of life in the renal transplant patient: a preliminary investigation. *J Adv Nurs* 1997; 25: 562-570.
45. Chen KH, Weng LC, Lee S. Stress and stress-related factors of patients after renal transplantation in Taiwan: a cross-sectional study. *J Clin Nurs* 2010; 19: 2539-2547.
46. Lipp MN. Stress emocional: esboços da teoria de "temas de vida". In Lipp MN (ed). *Mecanismos Neuropsicofisiológicos do Stress: Teoria e Aplicações Clínicas*, Casa do Psicólogo: São Paulo, 2003, pp 17-30.
47. Selye H (ed). *The stress of Life*. McGraw-Hill: New York, 1956.
48. Lipp MN (ed). *Manual do Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp*. Casa do Psicólogo: São Paulo, 2000.
49. Folkman S, Lazarus RS, Gruen RJ, DeLongis A. Appraisal, coping, health status and psychological symptoms. *J Pers Soc Psychol* 1986; 50: 571-575.
50. Seidl EME, Tróccolo BT, Zannon CMLC. Análise factorial de uma medida de estratégias de enfrentamento. *Psicol Teor Pesq* 2001; 17: 225-234.
51. Brito DCS, Sanders HP, Marsicano EO *et al*. Relação entre estresse e padrões de "coping" e aderência à medicação imunossupressora no pós-transplante renal. *Anais do Congresso Brasileiro de Transplante*. Belém, 2011.
52. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 540-550.
53. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N *et al*. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD000011.
54. O'Grady JG, Asderakis A, Bradley R *et al*. Multidisciplinary insights into optimizing adherence after solid organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 627-632.
55. Gordon EJ, Gallant M, Sehgal AR *et al*. Medication-taking among adult renal transplant recipients: barriers and strategies. *Transpl Int* 2009; 22: 534-545.



## METABOLISMO ÓSSEO E MINERAL PÓS-TRANSPLANTE RENAL

Joveline de Amorim Costa  
Maria Inês Gomes de Oliveira  
Teresa Cristina Alves Ferreira



### INTRODUÇÃO

A doença osseometabólica pós-transplante renal tem aumentado com o incremento da taxa de sobrevivência dos pacientes, assim como de sua idade. Mesmo que o transplante renal corrija muitas anormalidades do metabolismo fósforo-cálcio que levam a desenvolver osteodistrofia renal e normaliza a hiperfosfatemia, a calcemia reestabelece a capacidade de síntese de calcitriol e melhora a resposta do osso e dos túbulos renais ao hormônio paratireoide. Ainda se percebe imensa complicação osseometabólica, em decorrência do baixo *turnover* ósseo e da perda de massa óssea que predomina pós-transplante renal<sup>1</sup>. Por aumentar a morbidade neste grupo de pacientes, tem-se dado muita importância a este tema, mesmo porque se podem instituir medidas profiláticas precocemente e melhorar a qualidade de vida.

O transplante renal reduz a densidade mineral óssea e aumenta o risco de fraturas. Durante os primeiros seis meses, a densidade mineral da coluna lombar e colo do fêmur é reduzida em 4% e 3%, respectivamente<sup>2</sup>. Nos pacientes pós-transplante renal há perda de massa óssea, tendo como manifestação clínica fraturas ósseas sintomáticas e maior frequência de fratura óssea assintomática. Praticamente todos os pacientes receptores de enxerto renal apresentam densidade mineral óssea reduzida aos cinco anos pós-transplante renal com alterações na arquitetura do osso trabecular<sup>3,4</sup>.

As alterações do metabolismo osseomineral são causa de importante morbidade nos pacientes transplan-

tados renais. Muitas delas são secundárias à doença pré-transplante renal, ainda que existam uma série de fatores de risco adicionados após o transplante renal.

Entre os fatores de risco associados à doença óssea pré-transplante renal podemos relatar: história prévia de osteodistrofia renal (hiperparatireoidismo secundário, osteomalacia, doença óssea adinâmica, toxicidade por alumínio); tratamento farmacológico (vitamina D e cálcio, tratamento prévio com esteroides, fármacos imunossupressores, terapia anticonvulsivante); tabagismo; tipo de diálise (duração e modalidade); imobilização; má nutrição; e hipogonadismo.

Com relação aos fatores de risco pós-transplante, citamos idade, *diabetes mellitus*, função do enxerto, terapia imunossupressora renal (osteoporose induzida por esteroides), hiperparatireoidismo persistente (hiperparatireoidismo terciário – caracterizados por paratormônio – PTH elevado, hipercalcemia e hipofosfatemia), nível de vitamina D (níveis baixos de 25(OH) vitamina D<sub>3</sub>, redução na formação de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>, deficiência de vitamina D pode agravar o hiperparatireoidismo secundário), hipercalcemia, hiperfosfatonismo persistente (nível elevado de fator de crescimento de fibroblasto – FGF-23), hipogonadismo, hipomagnesemia, tabagismo.

### PERDA DE MASSA ÓSSEA E FRATURAS

Diferentes estudos prospectivos têm demonstrado que nos primeiros seis meses depois do transplante renal

ocorre perda rápida da densidade mineral óssea, 7 a 10%, que afeta principalmente o osso esponjoso. Na coluna lombar, essa perda é de aproximadamente 1,5% por mês, no colo do fêmur também ocorre, e esta diminuição tende a estabilizar depois dos 12 meses pós-transplante, por isso a importância de medidas profiláticas imediatas ao transplante renal<sup>1</sup>.

Com relação à desmineralização óssea a longo prazo, observa-se divergência nos estudos devido a diferentes esquemas de imunossupressão (dose e tempo de uso de esteroides), constatando uma perda de 1-2% por ano na coluna lombar, enquanto em outros locais não se observa esta perda, pelo contrário, percebe-se um incremento da densidade mineral óssea<sup>5</sup>.

## PATOGÊNESE DA DESMINERALIZAÇÃO ÓSSEA PÓS-TRANSPLANTE RENAL

### DOENÇA ÓSSEA PREEEXISTENTE

A existência da enfermidade óssea pré-transplante tanto de alto quanto de baixo remodelamento tem um papel importante na manutenção e desenvolvimento das alterações de remodelamento ósseo pós-transplante.

### PERSISTÊNCIA DO HIPERPARATIREOIDISMO E HIPERCALCEMIA

A concentração sérica do hormônio paratireoide diminui pós-transplante, entre o terceiro e sexto mês<sup>6</sup>. Entretanto, um ano depois do transplante, a resolução do hiperparatireoidismo é incompleta em 50% dos receptores<sup>7</sup>. Somente 23% dos receptores com boa função renal (creatinina < 2mg/dL) apresentam níveis dentro da faixa normal, e 27% mostra valor duas vezes acima da normalidade<sup>8</sup>. Hiperparatireoidismo persistente foi detectado em 43% dos receptores renais a longo prazo com creatinina sérica menor que 1,5mg/dL, utilizando como valor de PTH 90pg/mL<sup>9</sup>.

O tempo de diálise, o tamanho da glândula paratireoide e o desenvolvimento nodular e hiperplasia monoclonal da glândula paratireoide foram os mais importantes fatores responsáveis pela persistência do hiperparatireoidismo<sup>10</sup>. Embora a melhora da função paratireoide tenha sido observada entre o terceiro e o sexto mês e sido atribuída à redução da massa funcional da paratireoide, o processo pode levar de meses a alguns anos devido à longevidade das células (20 anos) e a uma taxa de reparação de 5%, o que contribui para uma involução lenta da glândula paratireoide. Outros fatores que podem contribuir para o hiperparatireoidismo pós-transplante são normalização incompleta da função renal, níveis subótimos do calcitriol e redução da absorção do cálcio ocasionada pelos corticoides.

Existe uma correlação direta com a concentração do PTH e a perda óssea no pós-transplante, e aqueles receptores com nível maior que 230pg/mL e têm maior possibilidade de apresentar hiperparatireoidismo persistente<sup>9</sup>.

A hipercalcemia é um problema comum pós-transplante, resultado dos níveis elevados de PTH. A concentração elevada do PTH estimula a produção do calcitriol, consequentemente o aumento da absorção intestinal e uma mobilização maior do cálcio do osso. Isso ocorre devido à correção da uremia e à normalização do fósforo, o que contribui para uma resolução da resistência óssea ao PTH.

## TRATAMENTO IMUNOSSUPRESSOR

### Glicocorticoides

Inibem a proliferação e a diferenciação osteoblástica, induzem apoptose dos osteoblastos maduros e dos osteócitos, também possuem um efeito negativo direto sobre o metabolismo ósseo ao provocar aumento na proliferação e função dos osteoclastos. Recentemente, descobriu-se que os esteroides têm um efeito negativo sobre o sistema osteoprotegerina-RANKL (um receptor transmembrana expressado pelo osteoblasto cuja interação com o RANK expressado pelos precursores dos osteoclastos resultaria em proliferação e diferenciação destes), com inibição da osteoprotegerina (OPG) e estimulação de RANKL, o que ocasionará diminuição da massa óssea<sup>11</sup> (Fig. 75.1).

Por outro lado, também tem-se descrito que podem reduzir a expressão do RANKL, em outras palavras, poderíamos traduzir na diminuição do número de osteoclasto e consequentemente na redução da reabsorção. Em última análise, seria tanto diminuição da formação e reabsorção óssea, ocasionando uma perda de massa óssea de baixo remodelamento<sup>12</sup>.

Outro efeito dos esteroides de caráter indireto é a diminuição da absorção de cálcio, hipercalcúria, ocasionando um balanço negativo de cálcio e o que provocará hiperparatireoidismo secundário. Isso dificultará a normalização dos níveis PTH. Os glicocorticoides inibem o hormônio de crescimento e o eixo hipotálamo gonadal (Fig. 75.2).

### Anticalcineurínicos

Estudos *in vivo* em ratas<sup>13</sup> têm mostrado que tanto a ciclosporina como o tacrolimus induzem osteoporose de alto remodelamento, por inibirem a produção de citocinas antireabsorção por células T.

### Outros imunossupressores

Tanto o micofenolato mofetil, como o ácido micofenólico, sirolimus e everolimus não parecem produzir efeito negativo sobre o remodelamento ósseo.

Tem-se demonstrado que em cultivos de células osteoblásticas maduras a rapamicina incrementa a OPG RNAm, o que poderia converter em uma proteção à massa óssea<sup>14</sup>.

### Hipofosfatemia

A hipofosfatemia tem-se associado com várias alterações do remodelamento ósseo, como a diminuição da atividade osteoblástica e o raquitismo ou osteomalacia.

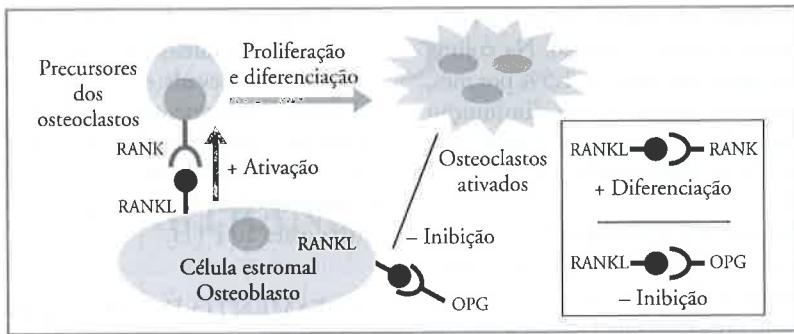


Figura 75.1 – Sistema OPG/RANKL/RANK. A OPG (proteína sintetizada pelo osteoblasto) inibe a osteoclastogênese ao unir-se ao RANKL (receptor transmembrana expressado nos osteoblastos) e impede que este se una ao RANK (receptor das células hematopoiéticas precursoras dos osteoclastos) para iniciar a diferenciação e a ativação osteoclástica.

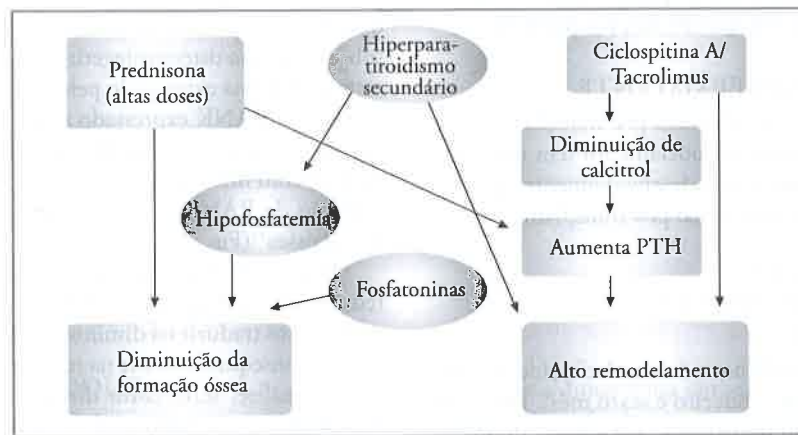


Figura 75.2 – Patogênese da perda de massa óssea no pós-transplante renal. HPT

A hipofosfatemia associa-se à diminuição da formação óssea e ao aumento do tempo de mineralização, independentemente dos níveis de PTH.

A hipofosfatemia nas primeiras semanas pós-transplante associa-se aos níveis elevados de PTH, e a presença de fosfatoninas que são capazes de provocar redução da reabsorção renal do fósforo, a supressão da metabolização da vitamina D em calcitriol por meio da inibição da 1-alfa hidroxilase renal.

Em conclusão, podemos resumir a fisiopatologia das alterações na massa óssea pós-transplante em dois momentos: o primeiro, e mais precoce, quando existem algumas variáveis como a idade, hipogonadismo, deficiência de vitamina D, osteodistrofia óssea renal com massa óssea renal normal ou diminuída, no qual são adicionados outros fatores que interferem no remodelamento ósseo como altas doses de corticoide. Conseqüentemente, essa associação supracitada provoca diminuição da massa óssea e indiretamente estimula a reabsorção que, somada aos efeitos dos inibidores de calcineurinas e níveis elevados de PTH, acrescentará maior estimulação para a reabsorção óssea, desacoplamento do remodelamento ósseo e rápida perda de massa óssea, principalmente no osso trabecular.

Tardiamente, no segundo momento, com a redução da dose de corticoide teremos um aumento da formação óssea que contrabalançará os efeitos dos inibidores de calcineurina (que são responsáveis pelo aumento da reabsorção óssea/alto remodelamento/alto turnover) e conseqüente reacomplamento com a estabilização do osso trabecular.

## ESTRATÉGIA DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

### ANTES DO TRANSPLANTE

Todos os candidatos na lista de espera para transplante devem realizar densitometria óssea (coluna lombar e colo do fêmur).

Qualquer causa secundária da osteoporose deve ser identificada e tratada quando possível, entre elas podemos citar: hiperparatireoidismo, hipogonadismo, tabagismo, uso de diuréticos de alça, deficiência de vitamina D (< 20ng/mL), este último deve ser corrigido e todos os pacientes devem receber cálcio e vitamina D (1.000mg-1.500mg de cálcio e pelo menos 800UI por dia de vitamina D), levando em consideração o estado de hiperparatireoidismo secundário/osteodistrofia renal e níveis de cálcio.



Para pacientes renais que estão na lista de espera, é importante que se faça o manejo adequado do hiperparatireoidismo secundário e excluir doença óssea adinâmica.

## PÓS-TRANSPLANTE

A perda de massa óssea é mais rápida e fraturas são mais frequentes nos primeiros 6-18 meses pós-transplante; a taxa varia de 4 a 9% para a coluna lombar e 5 a 8% para colo do fêmur. Perda de massa óssea não tem sido consistentemente relacionada a sexo, idade do paciente, dose cumulativa de glicocorticoide, episódios de rejeição, níveis de PTH. Metabolismo mineral-ósseo permanece anormal depois do transplante renal, com persistência do hiperparatireoidismo secundário e baixo nível de 1,25-di-hidroxitamina D<sup>15</sup>.

Como auxílio nessa avaliação de remodelamento ósseo no transplante renal, poderíamos utilizar marcadores bioquímicos do remodelamento para prever perda de massa óssea e resposta ao tratamento à osteoporose. Entretanto, existem dificuldades em prever com boa acurácia devido a algumas situações clínicas especiais, como os hepatopatas e aqueles com alteração de função renal. Os marcadores associados à formação óssea, como a fosfatase alcalina, podem ser provenientes não somente do osso, como também do tecido hepático, embora exista uma isoenzima mais específica, que é a fosfatase alcalina óssea, que pode minimizar esse fator de confusão. Outro marcador de formação óssea é a osteocalcina, uma proteína não colágena sintetizada pelo osteoblasto, porém apresenta como desvantagem a interferência em seus níveis sanguíneos em pacientes com filtração glomerular inferior a 20-30mL/min, uma vez que sua eliminação é por via urinária.

Entre outros marcadores de formação óssea existem o pró-peptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo I, que é liberado pelo processo de formação da molécula do colágeno e tem como vantagem não sofrer interferência dos níveis sanguíneos quando há alteração de função renal.

Com relação aos marcadores de formação óssea, podemos mencionar a piridinolina e a deoxipiridinolina, liberadas por ação osteoclástica na reabsorção óssea e eliminadas pela urina, havendo uma boa relação aos níveis urinários destas substâncias e os parâmetros de absorção óssea.

Telopeptídeo aminoterminal do colágeno tipo I (NTX) e beta-CrossLaps (beta-CTX) são detectados por anticorpos contra fragmentos das cadeias da região telopeptídica do colágeno tipo I e do fragmento que procede a região telopeptídica carboxiterminal do colágeno tipo I, tendo como desvantagem a eliminação urinária, o que contribui para diminuir sua eficácia em caso de insuficiência renal.

Contudo, como na maioria das osteoporoses secundárias, da doença óssea do transplante, estes marcadores poderiam ser de grande utilidade como técnica incruenta para definir a característica do remodelamento e ajudar a selecionar o fármaco mais indicado para cada paciente, bem como avaliar a resposta ao tratamento.

Não existem estudos para analisar a especificidade nos pacientes transplantados, embora podemos extrapolar algumas informações de estudos realizados em 20 pacientes transplantados renais que recebiam ácido zoledrônico ou placebo. Observou-se que os tratados com zoledronato apresentavam aumento da densidade mineral óssea que se confirmava com diminuição do nível de osteocalcina e beta-CTX, que era mais importante no grupo tratado<sup>16</sup>.

## Prevenção para perda de massa óssea e fraturas pós-transplante

A perda de massa óssea que ocorre após o transplante condiciona elevada prevalência (7-20%) e incidência (3-4% por ano) de fraturas, muito superior tanto à população geral quanto à população em hemodiálise.

As fraturas geralmente ocorrem no pós-transplante tardio e a maioria afeta o esqueleto apendicular, particularmente pés e tornozelos. Embora a prevalência de fratura vertebral seja subestimada, as deformidades assintomáticas não são investigadas<sup>17</sup>.

Uma revisão recente de 24 estudos com 1.299 pacientes mostrou que o tratamento da doença óssea reduz o risco de fraturas em 49% (intervalo de confiança 95% : 0,27 a 0,99) comparado com placebo<sup>18</sup>. Bifosfonato e análogos de vitamina D ativa melhoram a densidade mineral óssea.

Um pequeno estudo randomizado comparou os efeitos da infusão de 4mg de ácido zoledrônico com placebo na segunda semana e no terceiro mês pós-transplante e mostrou prevenção precoce de perda de massa óssea com esse ácido<sup>19</sup>.

Em resumo, a prevenção é iniciada no momento do transplante com algumas medidas, dentre elas:

**Imunossupressão** – a primeira medida é minimizar o uso de corticoide ou suspender desde que seja seguro.

**Suplemento de vitamina D e cálcio** – administração de suplemento de cálcio por via oral (0,5g/dia) e vitamina D (vitamina D<sub>3</sub>: 400-800UI/dia) ou calcitriol (0,5mcg/48 horas) previne a perda de massa óssea nos primeiros meses do transplante.

**Bifosfonato** – em associação com cálcio e vitamina D, é eficaz na prevenção da perda de massa óssea. Pamidronato por via IV (60mg/dia 0 e 30mg/mês desde o mês um ao sexto), ibandronato por via IV (1mg dia 0 e 2mg nos meses 3,6 e 9), risedronato por via oral (35mg por semana) demonstraram prevenir a perda de massa óssea nos primeiros anos pós-transplante renal.

**Hormônio da paratireoide e combinante** – teriparatida PTH (1-34) ou o PTH 1-84 não se mostraram eficazes em prevenir a perda rápida de massa óssea que ocorre nos primeiros meses do transplante. Seu uso seria recomendado naqueles casos com suspeita de doença óssea de baixo remodelamento (como aqueles com mais idade ou diabéticos), nível de PTH normal ou baixo para o nível de insuficiência renal, antecedentes de fraturas, sem antecedentes de neoplasia ou radioterapia do esqueleto, ou naqueles casos em que não se obtém resposta aos bifosfonatos.

Em casos de hiperparatireoidismo persistente (hiperparatireoidismo terciário), ou seja, elevação persistente do PTH, hipercalcemia após um ano, temos como alternativa de tratamento:

- Paratireoidectomia** – reservado para aqueles que não respondem ao cinacalcete<sup>20</sup>.
- Calcimiméticos (cinacalcete)** – normaliza a calcemia, fosfatemia, diminuição do PTH e, conseqüentemente, diminui a fosfatúria. Não tem sido descrito nenhum efeito negativo sobre a função renal ou interação medicamentosa com os imunossuppressores. É aconselhável começar em pacientes que apresentam níveis de cálcio acima de 10,5mg/dL com uma dose de 30mg/dia e ajuste conforme valores subsequentes de cálcio (Fig. 75.3).

Na prática clínica, recomendamos densitometria óssea, radiografia de coluna lateral torácica e lombar durante a hospitalização pós-transplante, uma vez ao ano.

Em função da densidade mineral óssea e do valor de PTH, avaliar o início de bifosfonato. Se a densitometria óssea anual piorar ano ou ocorrerem novas fraturas, o tratamento é baseado em bifosfonato.

Se houver suspeita de doença óssea adinâmica devido à coexistência de níveis de PTH normais ou baixos, idade maior que 60 anos, *diabetes mellitus*, deve-se considerar o tratamento com PTH sintético (teriparatido: 20mcg/dia por via subcutânea ou PTH 1-84: 100mcg/dia por via subcutânea) durante um ano, controlando cálcio sérico devido à tendência a hipercalcemia.

## OSTEONECROSE

Necrose isquêmica ou avascular é uma das mais debilitantes complicações musculoesqueléticas pós-transplante renal. Isso é resultado da necrose das células da medula óssea, e de osteócitos não relacionados à infecção e devido provavelmente ao uso de corticoides. O uso dos anticalcineurínicos tem diminuído dramaticamente a incidência de osteonecrose. A cabeça do fêmur é o osso mais afetado.

Do ponto de vista radiológico, uma radiografia no estágio precoce pode apresentar-se normal, por isso é recomendado que naqueles pacientes com dor persistente em quadril, joelho e ombro se faça ressonância magnética para obter diagnóstico precoce. Em estágio mais avançado o procedimento recomendado é a artroplastia.

## DISTROFIA SIMPATICORREFLEXA

Consiste em dor articular com predomínio em extremidades inferiores, com sinais inflamatórios relacionados com o tratamento imunossupressor, ou seja, dor articular (principalmente tornozelo e joelhos) que piora com a bipedestação ou com o caminhar. É acompanhada de tumefação e alterações de pele (atrofia, descamação, hipertricrose) e melhora com o repouso.

Os sinais e sintomas começam três meses depois do transplante e geralmente o curso clínico é benigno e autolimitante, com resolução do quadro em torno de seis meses. Os exames laboratoriais podem apresentar discreta alteração da fosfatase alcalina.

O diagnóstico é obtido a partir da suspeita clínica com o auxílio do exame do esqueleto com tecnécio-99 e ressonância magnética.

Não existe um tratamento eficaz; recomendam-se analgesia (evitar anti-inflamatório não hormonal), repouso, calcitriol 0,25-0,5mcg/dia, antagonista do cálcio, esteroide, troca da imunossupressão, calcitonina (125mcg/dia), além dos bifosfonatos.

## Agradecimentos

Ao Dr. Natalino Salgado Filho, nefrologista e atual Reitor da Universidade Federal do Maranhão, por sua constante dedicação à promoção do aprendizado, sempre tendo como objetivo o aprimoramento e qualificação dos que trabalham em sua equipe buscando um serviço de excelência e ainda por ser um dos médicos responsáveis pelo desenvolvimento da Nefrologia em nosso Estado.

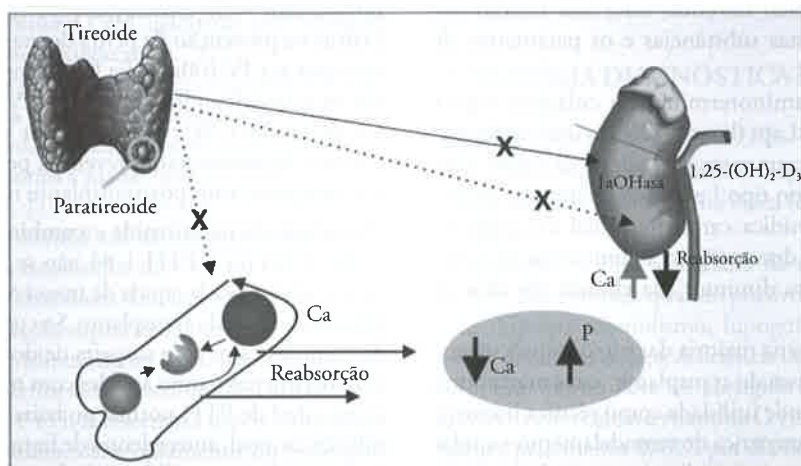


Figura 75.3 – Efeito dos calcimiméticos no hiperparatireoidismo pós-transplante renal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J *et al*. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 544-550.
2. Kodras K, Haas M. Effect of kidney transplantation on bone. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 (Suppl 2): 63-75.
3. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B *et al*. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58: 912-915.
4. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 551-558.
5. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L *et al*. Long term bone Loss in Kidney transplant recipient: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 105-114.
6. Julian BA, Quarles LD, Nieman KM. Musculoskeletal complications after renal transplantation: pathogenesis and treatment. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 99-120.
7. Lobo PI, Cortez MS, Stevenson W, Pruett TL. Normocalcemic hyperparathyroidism associated with relatively low 1:25 vitamin D levels post-transplant can be successfully treated with oral calcitriol. *Clin Transplant* 1995; 9: 277-281.
8. Torres A, Rodríguez AP, Concepción MT *et al*. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: Importance of pretransplant PTH levels. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 3): 94-97.
9. Torres A, Zagarra S, Rodríguez A *et al*. Optimum PTH levels before renal transplantation to prevent persistent hyperparathyroidism (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 572A.
10. Parafitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 52: 3-9, 1997.
11. Vidal NO, Brandstrom H, Jonsson KB, Ohlsson C. Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cells: down regulation by glucocorticoids. *J Endocrinol* 1998; 159: 191-195.
12. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL *et al*. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140: 4382-4389.
13. Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents on the skeleton. *J Bone Min Res* 1996; 11: 1-7.
14. Shui C, Riggs BL, Khosla S. The immunosuppressant rapamycin, alone or with transforming growth factor-beta, enhances osteoclast differentiation of RAW264.7 monocyte-macrophage cells in the presence of RANK ligand. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 437-446.
15. Sprague SM, Belozeroff V, Danese MD *et al*. Abnormal bone and mineral metabolism in kidney transplant patients—a review. *Am J Nephrol* 2008; 28:246-253.
16. Haas M, Leko-Mohr, Roschger P *et al*. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 63: 1130-1136.
17. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ *et al*. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation* 2009; 87: 1846-1851.
18. Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GFM 2007 Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005015.
19. Miller PD. Treatment of osteoporosis in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Osteoporos Rep* 2005; 3: 5-12.
20. Triponez F, Clark OH, Vanrenthergem Y, Evenepoel P. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg* 2008; 248: 18-30.
21. Cejka D, Benesch T, Krestan C *et al*. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 1864-70.
22. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 551-558.
23. Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q *et al*. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1093-1099.
24. Wisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1300-1313.
25. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1843-1890.
26. Evenepoel P, Naesens M, Claes D. Tertiary hyperphosphatemia accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 1934-1941.
27. Serra AL, Schawarz AA, Wick FH. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1315-1317.
28. Akaberi S, Simonsen O, Lindergard B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2008; 8: 2647-2651.
29. Torregrosa JV, Cannata Andia J, Caravaca F *et al*. SEN Guidelines. Recommendations of the Spanish Society of Nephrology of managing bone-mineral alterations in chronic renal disease patients. *Nefrología* 2008; 28: S1-S22.
30. Abbott KC, Koff J, Bohlen EM *et al*. Maintenance immunosuppression use and the associated risk of avascular necrosis after kidney transplantation in the United State. *Transplantation* 2005; 79: 330-336.



## EIXO Th17 E MONITORIZAÇÃO IMUNOLÓGICA NO TRANSPLANTE RENAL

Erika Lamkowski Naka  
Fernanda Pita Mendes da Costa  
Niels Olsen Saraiva Camara



### INTRODUÇÃO

O transplante é a terapia renal substitutiva que oferece melhor qualidade de vida ao paciente associada à maior sobrevida a longo prazo<sup>1</sup>. Atualmente essa opção terapêutica é acessível à grande maioria dos pacientes com diagnóstico de doença renal crônica terminal, com poucas contraindicações absolutas. De fato, a administração de drogas imunossupressoras a todos os receptores possibilitou a realização de transplante de rim entre indivíduos geneticamente distintos, assim como contribuiu para uma significativa redução da taxa de rejeição aguda e, conseqüentemente, para a elevação da sobrevida do enxerto e do paciente a curto prazo.

No entanto, essa redução na taxa de rejeição aguda alcançada com a intensificação do esquema imunossupressor não foi acompanhada de melhora na sobrevida a longo prazo<sup>2,3</sup>. A terapia imunossupressora em uso na prática clínica atual é baseada em bloqueio amplo e inespecífico de diversas vias de ativação do sistema imune, o que pode resultar em efeitos adversos importantes, como aumento do risco de infecções e da incidência de neoplasias. Adicionalmente, cada uma dessas drogas apresenta diversos efeitos colaterais que não estão diretamente relacionados a seu efeito imunossupressor e que contribuem para a redução da sobrevida tanto do enxerto quanto do paciente<sup>4</sup>.

Portanto, se, por um lado, uma imunossupressão deficiente pode resultar em resposta contra o aloenxerto, que se manifesta clinicamente como rejeição aguda ou crônica, por outro lado, uma imunossupressão excessiva resulta em efeitos adversos importantes, que comprometem tanto a sobrevida do enxerto quanto dos pacientes. Dessa maneira, o manejo mais racional das drogas imunossupressoras, com o auxílio de ensaios capazes de de-

tecar qualquer ativação aloespecífica do sistema imune, potencialmente contribuirá para melhores resultados no transplante renal.

### AVALIAÇÃO LABORATORIAL NO TRANSPLANTE RENAL

Atualmente, o diagnóstico de disfunção do enxerto renal é feito, basicamente, por meio de dois exames principais: a dosagem de creatinina sérica e a análise histomorfológica de uma amostra do enxerto. A medida dos níveis de creatinina sérica sequencialmente após o transplante é utilizada como um *screening* para a função do enxerto renal e tem como vantagens tratar-se de um ensaio de baixo custo, simples e rápido, que pode ser executado em praticamente qualquer laboratório de análises clínicas. No entanto, trata-se de um marcador tardio, pois alterações nos níveis de creatinina só acontecem após uma lesão já estabelecida e agressões menores, ainda que potencialmente prejudiciais, nem sempre resultam em elevações nos seus níveis séricos. De fato, estudos com biópsias protocolares demonstraram a existência de infiltrados imunes no enxerto renal sem alteração da creatinina sérica. Estes infiltrados, denominados rejeições subclínicas, foram correlacionados com pior sobrevida do enxerto a curto e longo prazo<sup>5-6</sup>. Outra desvantagem desse marcador é sua baixa especificidade, pois somente sua dosagem sérica não é suficiente para estabelecer um diagnóstico diferencial entre as inúmeras causas de disfunção do enxerto<sup>7</sup>.

O padrão-ouro para o diagnóstico das diversas causas da disfunção do enxerto é o exame histomorfológico de uma amostra de tecido, sendo que essa amostra é obtida por meio de biópsia percutânea. Na maioria dos

centros transplantadores, essa biópsia é realizada quando detectada uma elevação igual ou maior que 30% na creatinina sérica. Trata-se de um exame invasivo, com potenciais riscos ao paciente e que depende de um patologista experiente para o diagnóstico adequado. Ainda, como esse diagnóstico baseia-se em alterações morfológicas, o exame anatomopatológico de um fragmento de enxerto renal não é capaz de diferenciar entre os diversos mecanismos imunológicos atuantes durante uma agressão ao enxerto. Acredita-se que os mecanismos envolvidos em uma resposta aloimune não são os mesmos em todos os receptores renais, e esses processos também podem variar em um mesmo indivíduo ao longo do curso do transplante<sup>8</sup>. De fato, vários estudos com aplicação de técnicas de biologia molecular em amostras de biópsia de enxerto renal demonstraram discrepâncias na composição do infiltrado imunológico e essas diferenças se correlacionam com desfechos clínicos distintos<sup>9</sup>.

Em relação à quantidade de imunossupressão administrada, o único exame laboratorial disponível atualmente é a dosagem dos níveis sanguíneos de algumas das drogas imunossupressoras. Tais ensaios são importantes para o ajuste da dose, acarretando menor incidência de efeitos indesejados relacionados a uma dosagem excessiva, como, por exemplo, a nefrotoxicidade aguda causada por aumento dos níveis de inibidores da calcineurina. No entanto, as informações fornecidas por estes testes ainda são incompletas, uma vez que somente a farmacocinética da droga pode ser estimada através de seus níveis sanguíneos<sup>10</sup>. As ações biológicas de cada agente imunossupressor (ou seja, a farmacodinâmica) não podem ser avaliadas por meio dessas medições. Dessa maneira, um mesmo nível sanguíneo, ainda que dentro da faixa terapêutica ideal, pode significar imunossupressão excessiva para um paciente e, ao mesmo tempo, deficiente para outro. Além disso, estes testes não estão disponíveis para todos os medicamentos imunossupressores.

## PERSPECTIVAS DE MONITORIZAÇÃO IMUNOLÓGICA

Para melhorias adicionais na sobrevivência do enxerto, novas ferramentas para diagnóstico de lesões mediadas pelo sistema imune são necessárias. Idealmente, os testes para monitorização imunológica seriam não invasivos, de custos não elevados, fácil execução e reprodução, capazes de prontamente diagnosticar e diferenciar as doenças relacionadas à disfunção do enxerto. Diversos ensaios e moléculas têm sido estudados com esse fim (Fig. 76.1).

### ENSAIOS PARA A AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE LINFOCITÁRIA

#### ImmuKnow®

O ImmuKnow® (Ciclex, Columbia, MD), único teste aprovado pela FDA para monitorização pós-transplante até o momento, avalia a reatividade imunológica global, por meio da medição do ATP intracelular (iATP) em linfócitos CD4+ estimulados *ex vivo*, obtidos do sangue

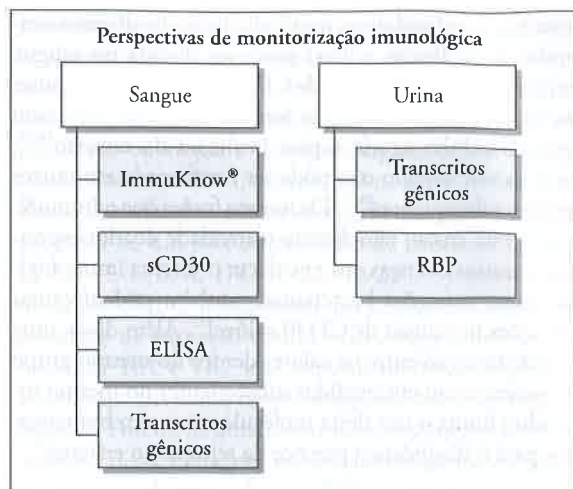


Figura 76.1 – Ensaios laboratoriais em estudos para o uso na monitorização imunológica no transplante renal.

periférico do receptor. Estudos iniciais sugeriam que maior produção de iATP estaria relacionada a risco maior de rejeição, enquanto baixa produção se correlacionaria a aumento na frequência de eventos infecciosos<sup>11</sup>. No entanto, esses achados não foram confirmados em estudos mais recentes<sup>12-13</sup>. Uma desvantagem importante desse ensaio é uma sobreposição apreciável de resultados, impedindo, frequentemente, uma clara distinção entre os riscos de infecção ou rejeição. Outra desvantagem é que ele avalia a resposta das células T em geral, e não apenas a resposta doador-específica. O maior valor desse ensaio parece ser identificar pacientes que recebem imunossupressão excessiva, visto que a correlação entre baixa produção de iATP e infecções parece ser mais forte que entre níveis elevados e rejeição<sup>14</sup>.

#### ELISPOT

O interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) é uma citocina produzida principalmente por linfócitos T citotóxicos. A detecção desse mediador por ELISPOT, após a estimulação de linfócitos do receptor com antígenos provenientes do doador, pode estimar a frequência de células T alorreativas efetoras e de memória<sup>15</sup>. Frequências mais elevadas de células produtoras de IFN- $\gamma$  detectadas antes ou após o transplante foram associados com a ocorrência de rejeição aguda e pior função do enxerto a curto e longo prazo<sup>16-17</sup>. Porém, a aplicabilidade desse teste na monitorização imunológica ainda não foi estudada, sendo que uma importante barreira para seu uso a longo prazo é a necessidade de células do doador como estímulo aloespecífico em cada ensaio.

### ENSAIOS PARA A DETECÇÃO DE MOLÉCULAS RELACIONADAS À IMUNOATIVAÇÃO

#### CD30 solúvel

CD30 é uma molécula de membrana expressa na superfície de uma variedade de células imunes, as quais liberam

uma fração solúvel dessa molécula diante de diversos estímulos. Essa fração solúvel pode ser dosada no sangue periférico. Níveis elevados de CD30 solúvel presente antes ou logo após o transplante foram correlacionados com rejeição celular aguda e pior evolução do enxerto<sup>18,19</sup>, embora este achado não pôde ser confirmado em outros estudos subsequentes<sup>20,21</sup>. Da mesma forma que o ImmuKnow<sup>®</sup>, este ensaio não detecta reatividade doador-específica, e outras doenças que envolvem o sistema imunológico, como infecções bacterianas, também podem causar elevações nos níveis de CD30 solúvel<sup>22</sup>. Além disso, uma grande variação entre os valores dentro do mesmo grupo de pacientes ou em medidas subsequentes no mesmo indivíduo limita o uso desta molécula como um biomarcador para o diagnóstico precoce da rejeição ao enxerto<sup>23</sup>.

### Transcritos gênicos no sangue periférico (Quadro 76.1)

A análise do RNA mensageiro no sangue periférico de receptores, por meio da reação em cadeia da polimerase, demonstrou que os níveis de transcritos de algumas moléculas relacionadas à atividade T citotóxica, como a granzima B, a perforina e o FasL, elevam-se durante a rejeição aguda<sup>24</sup>. Interessantemente, alguns desses transcritos (perforina e granzima B) podem aumentar, mesmo alguns dias antes do diagnóstico clínico de rejeição<sup>25</sup>. Esses dados sugerem que a monitorização de determinadas moléculas pode ser capaz de diagnosticar eventos imunológicos adversos antes mesmo do estabelecimento de uma lesão ao enxerto. Infelizmente, esses achados animadores não foram confirmados em estudos subsequentes. A falta de padronização da metodologia empregada, assim como as diferenças entre a alorreatividade de diferentes indivíduos podem justificar essas discrepâncias<sup>26</sup>. Adicionalmente, os níveis de mRNA de algumas citocinas, como IL-4, IL-5, IL-6 e IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , também se mostraram elevados durante a rejeição<sup>27</sup> ou antecipadamente ao seu diagnóstico<sup>28</sup>.

### Transcritos gênicos na urina (Quadro 76.1)

No transplante renal, amostras de urina de receptores são uma alternativa bastante atraente para a monitorização

Quadro 76.1 – Relação dos transcritos gênicos candidatos a biomarcadores em sangue e urina de pacientes transplantados renais.

	Sangue	Urina
Transcritos gênicos alterados durante a rejeição aguda	Granzima B	Granzima B
	Perforina	Perforina
	FASL	FASL
	IL-4	CXCR3
	IL-5	IFN- $\gamma$
	IL-6	TIM-3
	IFN- $\gamma$	FOXP3
	TNF- $\alpha$	
	FOXP3	

imunológica. A urina é capaz de prontamente sinalizar um grande número de alterações intraenxerto e análises urinárias consecutivas possibilitariam uma monitorização pós-transplante por meio de amostras de fácil obtenção e sem riscos ao paciente.

De maneira semelhante ao sangue periférico, alguns transcritos relacionados à resposta imune citotóxica também estão elevados na urina durante um episódio de rejeição<sup>29</sup>. Interessantemente, além dessas moléculas citotóxicas, níveis de alguns transcritos relacionados à resposta imune reguladora também se mostraram alterados. Em trabalho conduzido em nosso laboratório, os níveis urinários de Tim-3, uma molécula reguladora presente na superfície de linfócitos ativados do tipo Th-1, foram significativamente maiores em amostras de pacientes com diagnóstico de rejeição, quando comparados com indivíduos com função estável do enxerto<sup>30</sup>. Surpreendentemente, os níveis desse transcrito regulador encontravam-se mais elevados do que os de IFN- $\gamma$ , uma molécula relacionada à resposta pró-inflamatória. O fator de transcrição FOXP3, que é um outro transcrito gênico relacionado à imunoregulação e está presente principalmente em células reguladoras CD4+CD25+, também está alterado durante<sup>31</sup> ou mesmo antes do diagnóstico clínico de rejeição aguda<sup>32,33</sup>.

Embora os estudos descritos acima tenham demonstrado forte correlação entre um vasto número de transcritos e rejeição aguda, nenhum desses é específico de alorreatividade. De fato, outros trabalhos demonstraram que diversas doenças, tais como necrose tubular aguda e infecção do trato urinário, também influenciam a expressão dessas moléculas<sup>34</sup>. Além disso, a grande variabilidade nos níveis obtidos em diferentes estudos, a sobreposição dos resultados em pacientes com diferentes diagnósticos e a falta de padronização do método dificultam a transposição desses ensaios para a prática clínica.

### RBP como marcador de disfunção tubular

A RBP (*retinol binding protein*) é uma proteína de baixo peso molecular livremente filtrada no glomérulo renal e é quase completamente reabsorvida nos túbulos proximais. Essa absorção é realizada por meio de endocitose, envolvendo diferentes receptores de membrana, com um alto dispêndio de energia<sup>35</sup>. Dessa maneira, elevações nos níveis de RBP indicam disfunção tubular proximal (PTD – *proximal tubular dysfunction*), a qual está relacionada à redução na sobrevida do enxerto renal. De fato, diversos trabalhos realizados por nosso grupo demonstram a relevância dessa proteína como um marcador precoce de disfunção renal.

A importância dessa molécula como marcador de disfunção tubular relacionada à nefrotoxicidade por inibidores da calcineurina foi demonstrada por nosso grupo em estudo com receptores de transplante de coração, que recebiam ciclosporina como parte da terapia imunossupressora. Nesse trabalho, 13 pacientes (36%) de um total de 36 apresentavam aumento de RBP urinária (URBP), sem diferença nos níveis sanguíneos de ciclospo-



rina. Durante o acompanhamento de cinco anos, cinco pacientes desenvolveram doença renal crônica terminal, todos eles pertencentes ao grupo de RBP elevada<sup>36</sup>.

Alterações nos níveis dessa proteína correlacionaram-se à disfunção tubular também no transplante renal, com maior risco de disfunção do enxerto. Em 2004, Camara *et al* estudaram 92 receptores renais com função do enxerto estável. Desses, 48 (52%) apresentavam níveis elevados de RBP urinária. Durante o seguimento de cinco anos, nefropatia crônica do enxerto foi diagnosticada em 23 pacientes (25%), sendo que 19 deles (82,6%) apresentavam aumento de RBP urinária. Nessa coorte, os níveis de RBP urinária se correlacionaram a pior sobrevida do enxerto<sup>37</sup>.

Em um trabalho subsequente, de Matos *et al* analisaram possíveis alterações morfológicas em biópsias protocolares de pacientes com função adequada do enxerto, porém com elevação nos níveis de RBP urinários. De um total de 49 pacientes, 20 apresentavam aumento de uRBP, o qual se correlacionou novamente a pior prognóstico. Não houve associação entre os níveis de RBP urinários e lesões tubulointersticiais ou fibrose intersticial e atrofia tubular (IF/TA) detectados na análise histomorfológica<sup>38</sup>. Esses achados sugerem que a uRBP é um marcador precoce de disfunção tubular, alterando-se antes do estabelecimento de uma lesão morfológica no enxerto. De fato, um estudo prospectivo desenvolvido por nosso grupo demonstram que modificações no esquema imunossupressor de pacientes com creatinina estável e uRBP elevada (redução da dose do inibidor da calcineurina e troca da azatioprina por micofenolato sódico) resulta em melhor função do enxerto a longo prazo.

### MECANISMOS DE REJEIÇÃO: LINFÓCITOS Th17

A rejeição ao aloenxerto é conceituada como uma sequência de eventos imunológicos específicos e não específicos dirigida contra o enxerto, mediada por células e anticorpos. Neste microambiente, os linfócitos T *helper* (LTh) parece ter papel central na regulação deste fenômeno. Porquanto, na fase de sensibilização, os LTh reconhecem os antígenos do doador por meio da interação com células apresentadoras de antígenos e o complexo de histocompatibilidade principal (MHC) e iniciam a proliferação. Por meio da sua ativação e produção de citocinas, estes irão estimular elementos da fase efetora: a hipersensibilidade tardia e a citotoxicidade mediada por células.

Os LTh CD4+ são a população de células que produzem citocinas e quimiocinas, responsáveis pelo mecanismo de hipersensibilidade tardia. Classicamente, estes foram divididos, até o princípio do século XXI, em dois tipos celulares, Th1 e Th2, por expressarem um padrão de moléculas diferenciadas<sup>39-41</sup>. A interleucina-2 (IL-2), o interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) são os principais representantes da polarização Th1. Este tipo de resposta está associado à resposta imune mediada por células contra patógenos intracelulares, hi-

persensibilidade tardia<sup>42</sup>, doenças autoimunes e rejeição ao aloenxerto<sup>43</sup>. Por outro lado, IL-4, IL-10 e IL-13 representam a resposta ao Th2 e estão classicamente relacionadas ao controle de infecções helmínticas extracelulares, promoção de atopia e doenças alérgicas<sup>44</sup>. Este modelo predominou até 2005, quando novos perfis de linfócitos foram identificados, entre eles o perfil chamado Th17<sup>45,46</sup>, produtor de um *pool* diferenciado de citocinas: IL-17A, IL-17E, IL-17B, IL-17C, IL-22 e IL-25<sup>47,48</sup>. Este novo tipo de célula efetora inicialmente foi responsabilizado pela atividade de proteção contra micro-organismos que as respostas Th1 e Th2 não estavam predominantemente envolvidas, tais como fungos e algumas bactérias extracelulares<sup>49</sup>. Porém, há atualmente forte evidências do envolvimento dessa linhagem no desenvolvimento da autoimunidade e doenças alérgicas<sup>50-52</sup>.

Este novo paradigma da resposta celular vem demonstrar o quanto complexo é o sistema imune e suas relações. Dessa forma, um novo conceito em mecanismo efetor do sistema imune vem-se formando, onde o evento responsável pela formação e a progressão dos estados inflamatórios e autoimunes estão no desvio da resposta para o perfil Th1/Th17 em relação aos perfis de linfócitos Th2 e regulatórios. Assim, em teoria, o bloqueio da produção de citocinas poderia resultar na mudança de polarização da resposta.

### BIOLOGIA DO LINFÓCITO Th17

Os conhecimentos da biologia da célula Th17 muito se desenvolveram significativamente a partir dos estudos da molécula de IL-17, em modelos experimentais, conhecida desde 1995. Esta citocina sempre mostrou seu forte papel inflamatório e sua capacidade de recrutamento de elementos figurados para ao sítio de inflamação. Seus efeitos em células hematopoiéticas, de linhagens epiteliais e até mesenquimais, têm sido amplamente demonstrados<sup>53-55</sup>. Os estudos da biologia dos linfócitos Th17 foram inicialmente baseados em modelos experimentais de murinos, porém, diferentemente das respostas Th1 e Th2, existem disparidades importantes entre humanos e camundongos. Estas diferenças dificultam o entendimento da biologia deste tipo celular.

Após a fase de sensibilização na rejeição aguda, o microambiente de citocinas determina a indução de fatores de transcrição específicos e, assim, polarização dos linfócitos (Fig. 76.2). A IL-6 e IL-1- $\beta$  são as principais citocinas envolvidas na diferenciação dos linfócitos Th17 em humanos, elas estimulam a produção do fator de transcrição ROR $\gamma$ t. Já a citocina IL-23 tem um efeito pouco esclarecido, visto que estudos mostram seu efeito apenas em células de memória, entretanto apenas as células que possuem receptor para IL-23 têm a capacidade de migrar para o sítio de inflamação. O efeito do TGF- $\beta$  é complexo, já que esta é a principal citocina envolvida na produção de células T reguladoras naturais (Tregs), o que parece ser dose-dependente, ou estimular a diferenciação Th17 quando presente em baixas concentrações.

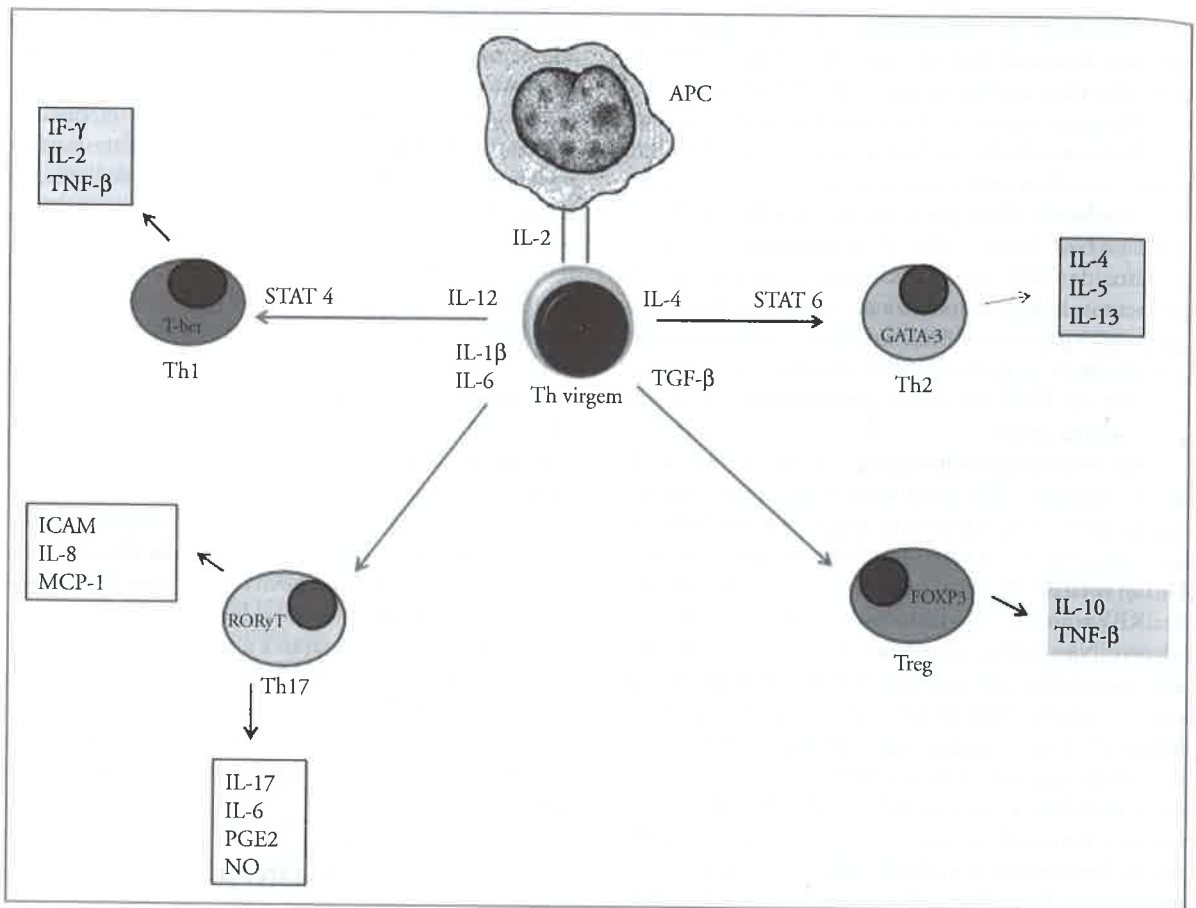


Figura 76.2 – Diferenciação do linfócito T helper.

Tal relação se faz ainda mais complexa quando estudos apontam que tanto Tregs quanto Th17 podem desenvolver-se a partir de precursores em comum e que, dependendo do microambiente de citocinas as células Tregs CD4+CD25+FOXP3+ poderiam tornar-se produtoras de IL-17<sup>49</sup>. A base molecular dessa via de desenvolvimento em comum tem como elemento central TGF- $\beta$ , que é capaz de induzir a expressão de ambos os fatores de transcrição FOXP3 e ROR $\gamma$ t. A presença ou não de IL-6 determinará o fenótipo assumido pelo precursor: no primeiro caso orientará a formação de TH17 pela supressão do fator de transcrição FOXP3, já na sua ausência este reprime a transcrição de ROR $\gamma$ t, predominando o fenótipo Treg.

Uma vez ativadas, as células Th17 produzem IL-17 e suas isoformas, sendo as de maiores potências IL-17 A e F, as quais possuem 55% de homologia e compartilham do mesmo receptor<sup>49</sup>. A IL-17 medeia a quimiotaxia a neutrófilos e monócitos, por meio da produção de IL-8 e MCP-1, além de estimular a produção de fatores de crescimento de células hematopoiéticas, tais como fator estimulante de crescimento de granulócitos e macrófagos, os quais amplificam e promovem a maturação de células de origem mieloide<sup>56</sup>. Outra importante função desta

citocina é a indução de moléculas de adesão, ICAM-1, que é um importante fator de ligação entre as respostas imunes adaptativa e inata<sup>57</sup>. Uma variedade de mecanismos é proposta para a função pró-inflamatória da IL-17, seja induzindo a produção de citocinas inflamatórias de ação local como IL-6, óxido nítrico e a prostaglandina E2, seja atuando de forma sinérgica a outras citocinas: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e CD40L, determinando o aumento da expressão gênica, progressão e amplificação da inflamação<sup>58</sup>.

A regulação da resposta Th17, contrariamente às respostas Th1 e Th2, sofre menor influência das células Tregs policlonais. Diversos ensaios, em modelos experimentais de autoimunidade ou de transplante, foram capazes de evidenciar que existe resistência do linfócito Th17 a supressão exercida pelos LTregs. Estes estudos experimentais *in vitro* evidenciaram que LTregs eram capazes de inibir fortemente as respostas Th1 e Th2, porém de induzir a produção de linfócitos Th17. Todavia, dados evidenciaram que apenas células Tregs antígeno-específicas são capazes de reprimir a ação dos linfócitos Th17. Esta aparente menor suscetibilidade é um novo obstáculo a ser vencido na promoção da tolerância em transplante.

## EVIDÊNCIAS DA PARTICIPAÇÃO DO EIXO Th17 NA REJEIÇÃO AGUDA

Na imunobiologia dos transplantes, a presença precoce de transcritos gênicos da IL-17 e sua proteína em enxertos com rejeição e sua ausência em tecido normal levantaram a hipótese de sua participação neste evento imunológico<sup>59</sup>. Corroborando com esta linha de pensamento, relatos também identificaram presença da proteína IL-17 em biópsias com rejeição subclínica, além de RNAm desta interleucina em sedimento urinário destes pacientes<sup>60</sup>. Observou-se também aumento da sobrevida de enxertos cardíacos tratados com IL-17R em modelos experimentais de camundongo e ratos<sup>61</sup>. Desde então, a subpopulação Th17 foi definida, por inferência, como célula responsável pela produção de IL-17 durante a rejeição ao enxerto.

Avaliando o tipo celular Th17, de fato uma variedade de modelos tem corroborado com esta corrente. Foi demonstrado que estes linfócitos são elementos residentes no enxerto renal e que quando cultivados *in vitro* com células dendríticas exibem uma alorreatividade, proliferando-se e produzindo IL-17<sup>62</sup>. Estudos demonstraram que a ligação da molécula reguladora Tim-3 com o seu ligante, galactina-9, os quais produzem efeitos apoptóticos em células Th1 e Th17, resulta também em diminuição dos níveis de RNAm para IL-17 e IFN- $\gamma$ , sugerindo um controle negativo destas respostas e, por conseguinte, prolongamento da sobrevida de enxertos cardíacos experimentais<sup>63</sup>. Em um modelo de transplante pulmonar experimental, a pesquisa de RNAm de IL-17 foi positiva em linfonodos de drenagem durante a rejeição. Mais ainda, quando estas células foram submetidas a experimentos de sensibilização elas produziram reação de hipersensibilidade tardia, a qual foi atenuada pela neutralização da IL-17 por seu anticorpo específico, confirmando a participação desta interleucina no mecanismo de rejeição<sup>64</sup>. Dados preliminares do nosso grupo, ainda não publicados, de expressão gênica em sedimento urinário de pacientes transplantados renais demonstraram tendência de aumento na expressão RNAm de IL-17 e IL-23 em pacientes com episódio de rejeição aguda quando comparados a pacientes com disfunção do enxerto por outras causas. No entanto, todas estas evidências são da participação de IL-17, e sua interpretação deve ser cautelosa, uma vez que a principal fonte desta interleucina é a célula Th17, porém outros tipos celulares também são capazes de produzi-las, tais como eosinófilos, neutrófilos, monócitos, células T CD8+<sup>65-67</sup>.

Ao mesmo tempo já existem evidências diretas da participação das células do perfil Th17 na rejeição aguda de transplante cardíaco em camundongos transgênicos com deleção da linhagem Th1, demonstrando que, na ausência de resposta Th1, a rejeição vascular acelerada correlacionou-se com aumento da expressão de IL-17 em linfócitos e neutrófilos. Além disso, o bloqueio desta via revelou um prolongamento da sobrevida do enxerto<sup>68</sup>. Outro estudo com células CD8+ produtoras de IL-17 também foram associadas à rejeição aguda em camun-

dongos *knock-out* para o fator de transcrição Tbet<sup>69</sup>. Logo, estudos apontam que, no ambiente onde há ausência da via de resposta Th1, os linfócitos Th17 parecem ter habilidade de formar a resposta inflamatória. Entretanto, o papel das células Th17 em receptores onde a resposta Th1 é normal não está esclarecido. Na tentativa de elucidar tal papel, o estudo com camundongos selvagens transplantados cardíacos e estimulados pela via de sinalização *Toll Like Receptor 9* (TLR-9)/CpG demonstrou indução de citocinas pró-inflamatórias com produção de IFN- $\gamma$  e IL-17, todavia, quando bloqueadas as citocinas IL-6 e IL-17, a via de sinal TLR-9 era incapaz de iniciar a rejeição aguda, sugerindo a participação dos linfócitos Th17 na rejeição ao aloenxerto<sup>70</sup>.

Contudo, ainda há intensa discussão sobre a real importância deste subtipo celular, uma vez que alguns trabalhos sugerem que sua participação no processo de rejeição é secundária, tais como o modelo de transplante onde camundongos deficientes de IL-17 sofreram mais de rejeição tardia quando comparados aos animais do tipo selvagem, sem mudança na sobrevida final dos enxertos<sup>71</sup>. Além disso, a presença de transcritos da linhagem Th17 em sangue periférico de receptores humanos de transplante renal durante episódios de rejeição aguda não pode ser demonstrada<sup>72</sup>.

Logo, não está claro o verdadeiro papel dos LTh17 na rejeição aguda. Ainda não é possível saber se estes são estritamente necessários para a reação ao aloenxerto nas suas fases iniciais, embora alguns estudos demonstrem a presença de IL-17 em estágios precoces da rejeição. Dados atuais sugerem que ambas, Th1 e Th17, têm implicação com este evento. Os trabalhos relacionados à autoimunidade teorizam uma ação sequencial de ambas as respostas com funções efetoras diferenciadas, ou ainda que a resposta Th17 é importante no contexto da resposta Th1.

Sabe-se que, na ausência da resposta Th1, as células Th17 claramente podem determinar a rejeição em órgãos transplantados. No entanto, tem-se demonstrado que tanto o fator de transcrição T-bet quanto a citocina IFN- $\gamma$  são capazes de inibir a diferenciação Th17, sendo comprovada a existência de regulação cruzada entre esses dois subtipos de LTh<sup>58</sup>. Tanto, que permanece a questão se a contribuição da linhagem Th17 é significativa no contexto de ativação dos linfócitos Th1 e Th2. Outro importante questionamento é a relação de Tregs e a linhagem Th17, já que estudos têm demonstrado a existência de células híbridas que possuem marcadores dos dois tipos celulares, na dependência do microambiente de citocinas. Portanto, a tentativa de induzir tolerância por administração de Tregs pode resultar em um efeito contrário, direcionando a resposta para o perfil Th17, determinando assim um efeito pró-inflamatório.

Muitas questões ainda permanecem abertas, uma vez que é difícil estudar tal linhagem celular, já que muitos dos seus marcadores de superfície conhecidos e citocinas por eles produzidas não são específicos desse subtipo celular<sup>74,75</sup>. Ainda mais em um contexto complexo e multicelular que é a rejeição ao transplante.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os eventos imunológicos relacionados ao transplante são fenômenos complexos e por isso o verdadeiro papel isoladamente de cada participante é de difícil avaliação. No entanto, novas perspectivas nas técnicas de estudo em biologia dos sistemas, onde a interação e plasticidade dos elementos são estudadas em conjunto, deverão buscar respostas mais completas e próximas do acontecimento *in vivo*. Elas oferecem ferramentas de conhecimento capazes de melhorar nossa capacidade de monitorização precoce e não invasiva do enxerto, para que possamos melhorar os resultados a longo prazo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-1730.
2. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378-383.
3. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later--progress, challenges and promises. *N Engl J Med* 2004; 351: 2761-2766.
4. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-2729.
5. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL *et al.* Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 242-249.
6. Mengel M, Gwinner W, Schwarz A *et al.* Infiltrates in protocol biopsies from renal allografts. *Am J Transplant* 2007; 7:356-365.
7. de Fijter JW. Rejection and function and chronic allograft dysfunction. *Kidney Int Suppl* 2010; 119: S38-S41.
8. Kozakowski N, Regele H. Biopsy diagnostics in renal allograft rejection: from histomorphology to biological function. *Transpl Int* 2009; 22: 945-953.
9. Sarwal M, Chua MS, Kambham N *et al.* Molecular heterogeneity in acute renal allograft rejection identified by DNA microarray profiling. *N Engl J Med* 2003; 349: 125-138.
10. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A *et al.* ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562-2575.
11. Kowalski RJ, Post DR, Mannon RB *et al.* Assessing relative risks of infection and rejection: a meta-analysis using an immune function assay. *Transplantation* 2006; 82: 663-668.
12. Huskey J, Gralla J, Wiseman AC. Single time point immune function assay (ImmuKnow) testing does not aid in the prediction of future opportunistic infections or acute rejection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 423-429.
13. Torío A, Fernández EJ, Montes-Ares O *et al.* Lack of association of immune cell function test with rejection in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43: 2168-2170.
14. Millán O, Sánchez-Fueyo A, Rimola A *et al.* Is the intracellular ATP concentration of CD4+ T-Cells a predictive biomarker of immune status in stable transplant recipients? *Transplantation* 2009; 88: S78-S84.
15. Heeger PS, Greenspan NS, Kuhlenschmidt S *et al.* Pretransplant frequency of donor-specific, IFN-gamma-producing lymphocytes is a manifestation of immunologic memory and correlates with the risk of posttransplant rejection episodes. *J Immunol* 1999; 163: 2267-2275.
16. Andree H, Nickel P, Nasiadko C *et al.* Identification of dialysis patients by panel-reactive memory T cells before kidney transplantation using an allogeneic cell bank. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 573-580.
17. Bestard O, Nickel P, Cruzado JM *et al.* Circulating alloreactive T cells correlate with graft function in longstanding renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1419-1429.
18. Pelzl S, Opelz G, Daniel V *et al.* Evaluation of posttransplantation soluble CD30 for diagnosis of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2003; 75: 421-423.
19. Sengul S, Keven K, Gormez U *et al.* Identification of patients at risk of acute rejection by pretransplantation and posttransplantation monitoring of soluble CD30 levels in kidney transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 1216-1219.
20. Heinemann FM, Rebmann V, Witzke O *et al.* Association of elevated pretransplant sCD30 levels with graft loss in 206 patients treated with modern immunosuppressive therapies after renal transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 706-711.
21. Kovac J, Arnol M, Vidan Jeras B *et al.* Pretransplant soluble CD30 serum concentration does not affect kidney graft outcomes 3 years after transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 4043-4046.
22. Wang D, Wu WZ, Chen JH *et al.* Pre-transplant soluble CD30 level as a predictor of not only acute rejection and graft loss but pneumonia in renal transplant recipients. *Transpl Immunol* 2010; 22: 115-120.
23. Altermann W, Schlaf G, Rothhoff A, Seliger B. High variation of individual soluble serum CD30 levels of pre-transplantation patients: sCD30 a feasible marker for prediction of kidney allograft rejection? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2795-2799.
24. Vasconcellos LM, Schachter AD, Zheng XX *et al.* Cytotoxic lymphocyte gene expression in peripheral blood leukocytes correlates with rejecting renal allografts. *Transplantation* 1998; 66: 562-566.
25. Simon T, Opelz G, Wiesel M *et al.* Serial peripheral blood perforin and granzyme B gene expression measurements for prediction of acute rejection in kidney graft recipients. *Am J Transplant* 2003; 3: 1121-1127.
26. Graziotto R, Del Prete D, Rigotti P *et al.* Perforin, granzyme B, and fas ligand for molecular diagnosis of acute renal-allograft rejection: Analyses on serial biopsies suggest methodological issues. *Transplantation* 2006; 81: 1125-1132.
27. Dugré FJ, Gaudreau S, Belles-Isles M *et al.* Cytokine and cytotoxic molecule gene expression determined in peripheral blood mononuclear cells in the diagnosis of acute renal rejection. *Transplantation* 2000; 70: 1074-1080.
28. Tan L, Howell WM, Smith JL *et al.* Sequential monitoring of peripheral T-lymphocyte cytokine gene expression in the early post renal allograft period. *Transplantation* 2001; 71: 751-759.
29. Li B, Hartono C, Ding R *et al.* Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. *N Engl J Med* 2001; 344: 947-954.
30. Renesto PG, Ponciano VC, Cenedeze MA *et al.* High expression of Tim-3 mRNA in urinary cells from kidney transplant recipients with acute rejection. *Am J Transplant* 2007; 7: 1661-1665.
31. Muthukumar T, Dadhania D, Ding R *et al.* Messenger RNA for FOXP3 in the urine of renal-allograft recipients. *N Engl J Med* 2005; 353: 2342-2351.
32. Manfro RC, Aquino-Dias EC, Joelsons G *et al.* Noninvasive Tim-3 messenger RNA evaluation in renal transplant recipients with graft dysfunction. *Transplantation* 2008; 86: 1869-1874.
33. Aquino-Dias EC, Joelsons G, da Silva DM *et al.* Noninvasive diagnosis of acute rejection in kidney transplants with delayed graft function. *Kidney Int* 2008; 73: 877-884.
34. Yannaraki M, Rebibou JM, Ducloux D *et al.* Urinary cytotoxic molecular markers for a noninvasive diagnosis in acute renal transplant rejection. *Transpl Int* 2006; 19: 759-768.
35. Pereira AB, Nishida SK, Vieira JG *et al.* Monoclonal antibody-based immunoenzymometric assays of retinol-binding protein. *Clin Chem* 1993; 39: 472-476.
36. Câmara NO, Matos AC, Rodrigues DA *et al.* Early detection of heart transplant patients with increased risk of ciclosporin nephrotoxicity. *Lancet* 2001; 357: 856-857.
37. Câmara NO, Silva MS, Nishida S *et al.* Proximal tubular dysfunction is associated with chronic allograft nephropathy and decreased long-term renal-graft survival. *Transplantation* 2004; 78: 269-275.

38. de Matos AC, Câmara NO, de Oliveira AF *et al.* Functional and morphologic evaluation of kidney proximal tubuli and correlation with renal allograft prognosis. *Transpl Int* 2010; 23: 493-499.
39. Kuchroo VK, Das MP, Brown JA *et al.* B7-1 and B7-2 costimulatory molecules activate differentially the TH1/TH2 developmental pathways: application to autoimmune disease therapy. *Cell* 1995; 80: 707-718.
40. Nicholson LB, Greer JM, Sobel RA *et al.* An altered peptide ligand mediates immune deviation and prevents autoimmune encephalomyelitis. *Immunity* 1995; 3: 397-405.
41. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787-793.
42. Hostra CL, Van Ark I, Hofman G *et al.* Prevention of TH2-like cell responses by coadministration of IL-12 and IL-18 is associated with inhibition of antigen-induced airway hyperresponsiveness, eosinophilia, and serum IgE levels. *J Immunol* 1998; 161: 5054-5060.
43. McIntire J, Umetsu SE, Akbari O *et al.* Identification of TAPr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and linked T gene family. *Nat Immunol* 2001; 2: 1109-1116.
44. Li XC, Zand MS, Li Y *et al.* On histocompatibility barriers, Th1 to Th2 immune deviation, and the nature of allograft responses. *J Immunol* 1998; 161: 2241-2247.
45. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR *et al.* Interleukine IL-17-producing CD4+ effectors T cells develop via lineage distinct from T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6: 1123-1132.
46. Park H, Li Z, Yang XO *et al.* A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133-1141.
47. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21: 467-476.
48. Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol* 2002; 71: 1-8.
49. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S *et al.* Th17 cells in human disease. *Immunol Rev* 2008; 223: 87-113.
50. Korn T, Bettelli E, Gao W *et al.* IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory Th17 cells. *Nature* 2007; 448: 484-487.
51. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM *et al.* IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201: 233-240.
52. Nurieva R, Yang XO, Martinez G *et al.* Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature* 2007; 448: 480-483.
53. Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF *et al.* Herpes virus *Saimiri* encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity* 1995; 3: 811-821.
54. Yao Z, Paiter SL, Fanslow WC *et al.* Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol* 1995; 155: 5483-5486.
55. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P *et al.* T cell interleukine-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 1996; 183: 2593-2603.
56. Antonyamy M, Fanslow WC, Fu F *et al.* Evidence for a role of IL-17 in organ allograft rejection: IL-17 promotes the functional differentiation of dendritic cell progenitors. *J Immunol* 1999; 162: 577-584.
57. Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G. IL-17 is produced by nickel specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN-gamma and TNF-alpha. *J Immunol* 1999; 162: 494-502.
58. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI *et al.* The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 148: 32-46.
59. Hsieh H, Loong C, Lui WY *et al.* IL-17 expression as a possible predictive parameter for subclinical renal allograft rejection. *Transpl Int* 2001; 14: 287-298.
60. Loong C, Hsieh H, Lui WY *et al.* Evidence for the early involvement of interleukin 17 in human and experimental renal allograft rejection. *J Pathol* 2002; 197: 322-332.
61. Li J, Simeoni E, Fleury S *et al.* Gene transfer of soluble interleukin-17 receptor prolongs cardiac allograft survival in a rat model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 779-783.
62. Benghiat FS, Craciun L, De Wilde V *et al.* IL-17 production elicited by allo-major histocompatibility complex class II recognition depends on CD25posCD4pos T cells. *Transplantation* 2008; 85: 943-949.
63. He W, Fang Z, Wang F *et al.* Galectin-9 significantly prolongs the survival of fully mismatched cardiac allografts in mice. *Transplantation* 2009; 88: 782-790.
64. Braun RK, Molitor-Dart M, Wigfield C *et al.* Transfer of tolerance to collagen type V suppresses T-helper-cell-17 lymphocyte-mediated acute lung transplant rejection. *Transplantation* 2009; 88: 1341-1348.
65. Ferretti S, Bonneau O, Dubois GR *et al.* IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger. *J Immunol* 2003; 170: 2106-2112.
66. Lockhart E, Green AM, Flynn JL. IL-17 production is dominated by gamma delta T cells rather than CD4 T cells during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol* 2006; 177: 4662-4669.
67. Shin HC, Benbernou N, Esnault S, Guenounou M. Expression of IL-17 in human memory CD45RO+ T lymphocytes and its regulation by protein kinase A pathway. *Cytokine* 1999; 11: 257-266.
68. Yuan X, Paez-Cortez J, Schmitt-Knosalla I *et al.* A novel role of CD4 Th17 cells in mediating cardiac allograft rejection and vasculopathy. *J Exp Med* 2008; 205: 3133-3144.
69. Burrell BE, Csencsits K, Lu G *et al.* CD8+ Th17 mediate costimulation blockade-resistant allograft rejection in T-bet-deficient mice. *J Immunol* 2008; 181: 3906-3914.
70. Chen L, Ahmed E, Wang T *et al.* TLR signals promote IL-6/IL-17-dependent transplant rejection. *J Immunol* 2009; 182: 6217-6225.
71. Chen H, Wang W, Xie H *et al.* A pathogenic role of IL-17 at the early stage of corneal allograft rejection. *Transpl Immunol* 2009; 21: 155-161.
72. Heidt S, Segundo DS, Chadha R *et al.* The impact of Th17 cells on transplant rejection and the induction of tolerance. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 4: 456-461.

# AValiação CRÍTICA DO DOADOR VIVO PARA TRANSPLANTE RENAL

Heloisa Reniers Vianna,  
Euler Pace Lasmar



## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica terminal é, hoje, um grave problema de saúde pública<sup>1,2</sup>. Tanto o impacto na incidência de comorbidades, principalmente a doença cardiovascular, quanto os impactos psicossocial e financeiro sinalizam sua importância<sup>3,4</sup>. Para pacientes elegíveis, o transplante renal é tratamento viável e confere melhor sobrevida, qualidade de vida e melhor custo-efetividade quando comparado aos pacientes em diálise<sup>5,6</sup>.

Atualmente, grandes esforços são empenhados para aumentar a captação de rins de doadores cadáveres. É extremamente importante a existência desse tipo de doador, principalmente para os pacientes que não têm a opção de doadores vivos. Contudo, no mundo, existe grande variação na utilização dos dois tipos de doadores, justificada por questões médicas, socioculturais e organizacionais<sup>7,8</sup>.

Merrill *et al* realizaram o primeiro transplante bem-sucedido com doador vivo em 1954<sup>9</sup>. Desde então, acrescido ao fato das melhores taxas de sobrevida do enxerto e do paciente e à desproporção entre a demanda e a oferta por rins de doadores cadáveres, o transplante com doador vivo é considerado a melhor escolha e tem sido estimulado<sup>10</sup>. A programação eletiva da cirurgia, o reduzido tempo de isquemia fria, a menor incidência de função retardada do enxerto e rejeições, a possibilidade de melhor compatibilidade HLA, a possibilidade de menor permanência em diálise e o menor tempo de internação hospitalar são vantagens que favorecem a maior sobrevida do enxerto<sup>10</sup>. Outra vantagem é a possibilidade de realização do transplante precoce (preemptivo) antes de o receptor entrar em diálise e que confere melhores resultados e menor custo social<sup>11</sup>.

A escolha adequada do doador e seu preparo criterioso são condições *sine qua non* para o sucesso do transplante. Não menos importante é a avaliação dos riscos de possível comprometimento futuro da saúde do doador. Existe grande variabilidade entre os centros de transplante com relação aos critérios de exclusão do doador vivo, e os grandes centros têm a tendência em ser menos rígidos quanto à seleção do doador. Independentemente dos critérios utilizados, a doação de rim é um procedimento seguro, com baixa mortalidade (3 por 10.000 casos) e pequena e não progressiva alteração da função renal<sup>12-15</sup>. A longevidade dos doadores de rim é igual ou superior quando comparada à população geral, em virtude de ser um subgrupo selecionado tanto pelas boas condições de saúde quanto pelo entendimento de autocuidado e envelhecimento saudável<sup>16,17</sup>.

## RACIONAL DA AVALIAÇÃO PARA DOAÇÃO DE RIM

Todo candidato à doação de rim deve ser submetido à entrevista psicológica que lhe assegure total entendimento, clareza e aceitação do ato da doação. Uma criteriosa avaliação clínica e imunológica reveste-se de grande importância, para a segurança de sua saúde, da eliminação de riscos de transmissão de doenças ao receptor, da avaliação dos riscos imunológicos do transplante, para a minimização de eventuais riscos da cirurgia. O consentimento informado é indispensável e de inestimável valor, principalmente pela cirurgia de doação do órgão não ser um procedimento necessário para a melhoria da saúde do doador. Para tal, o doador precisa ser psicologicamente capaz para tomada de decisões, saber dos



riscos e benefícios da doação, bem como ter conhecimento da existência de tratamentos alternativos para a doença renal crônica do receptor.

## POSSÍVEL DOADOR

Os doadores relacionados são preferidos em detrimento dos doadores não relacionados. Considera-se doador vivo relacionado parente de até quarto grau. Os demais familiares, cônjuges e amigos próximos são doadores não relacionados e, no Brasil, legalmente também podem efetivar a doação. O transplante com estes doadores tem melhor resultado que com doadores cadáveres, daí o racional de sua utilização<sup>18,19</sup>. No entanto, exceto para os parentes de até quarto grau e cônjuges legais, faz-se necessária autorização judicial, do comitê de ética da instituição transplantadora e da central estadual de transplantes. Estes cuidados são tomados para coibir a comercialização de órgãos.

## AVALIAÇÃO PSICOSSOCIAL

O possível doador deve ser motivado e a intenção da doação deve ser espontânea. Rowley *et al* mostraram que doadores com histórico de doenças psiquiátricas, considerando-se satisfação com a doação e estabilidade da doença, têm boa evolução pós-doação<sup>20</sup>. No entanto, candidatos portadores de distúrbios psiquiátricos significativos que possam interferir na capacidade de tomada de decisão e que possam ser negativamente afetados pelo estresse cirúrgico e drogas imunossupressoras devem ser excluídos da doação.

## COMPATIBILIDADE ABO

Faz-se necessária a compatibilidade do grupo sanguíneo ABO, porém a compatibilidade do sistema Rh é dispensável. Hoje, em alguns países do mundo, para aumentar a oferta de órgãos para doação, o transplante, com incompatibilidade ABO, tem sido realizado com sucesso<sup>21,22</sup>. É terapia de potencial futuro, mas associada a elevados risco e custo.

## IDADE

Por lei, no Brasil, a idade mínima para a doação é de 18 anos. No entanto, sugere-se que o doador tenha mais de 30 anos ou que seja feito um paralelo entre as idades do doador e do receptor. É importante a decisão crítica para doadores muito jovens e receptores mais velhos. Vários trabalhos têm mostrado ótimos resultados de transplante com doadores com idade superior a 60 anos<sup>23,24</sup>, não tendo demonstrado impacto na sobrevida do enxerto<sup>23</sup>. Recentemente, Berger *et al* mostraram bons resultados com doadores acima de 70 anos<sup>25</sup>, porém, geralmente, sugere-se que 70 anos seja a idade máxima para doação<sup>26</sup>.

## SEXO

Não existe consenso sobre o impacto do sexo do doador na evolução do transplante. Alguns autores mostram a superioridade da sobrevida do enxerto de doadores mas-

culinos<sup>27</sup>, porém existem trabalhos que mostram igualdade do resultado, independentemente do sexo do doador<sup>28</sup>. Desejo de gestação não contraindica doação.

## AVALIAÇÃO GERAL

Vencidas as etapas de pré-seleção do possível doador, este deve ser submetido à anamnese clínica e avaliação física completa. Seguem-se a esta avaliação propedêutica laboratorial bioquímica e sorológica, *screening* cardiovascular e neoplásico dirigido para idade, além de propedêutica de imagem do trato urinário (Quadro 77.1).

Quadro 77.1 – Avaliação de possíveis doadores de rim.

Exames de laboratório
<ul style="list-style-type: none"><li>• Grupo sanguíneo, tipo de HLA, prova cruzada</li><li>• Urina rotina e urocultura</li><li>• Microalbuminúria e depuração da creatinina em urina de 24 horas</li><li>• Hemograma completo, coagulograma</li><li>• Íons, transaminases, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, proteína total, albumina, bilirrubinas, amilase, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia de jejum</li><li>• Sorologias virais: HIV-1 e 2, HTLV-I e II, HBV, HCV, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis, doença de Chagas</li><li>• Antígeno específico da próstata em homens com mais de 40 anos de idade e naqueles com dois ou mais parentes de primeiro grau com câncer de próstata</li><li>• Beta-hCG quantitativo em mulheres com menos de 55 anos de idade</li><li>• Eletroforese de proteínas séricas em potenciais doadores com mais de 60 anos de idade</li><li>• Exame parasitológico e pesquisa de sangue oculto em fezes</li></ul>
Outros exames
<ul style="list-style-type: none"><li>• PPD (purified protein derivative) para tuberculose</li><li>• Eletrocardiograma</li><li>• Radiografia do tórax</li><li>• Exame de Papanicolaou para mulheres</li><li>• Mamografia para mulheres com mais de 40 anos de idade</li><li>• Imagem renal: ultrassonografia abdominal total e do aparelho urinário, angiotomografia de abdome, arteriografia de aorta e ramos ilíacos</li></ul>
Exames possíveis
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ecocárdio-Doppler se hipertensão arterial sistêmica, alterações na ausculta cardíaca, palpitações ou síncope</li><li>• <i>Holter</i> se síncope, tontura, palpitações ou história de arritmias</li><li>• Colonoscopia se idade superior a 50 anos</li><li>• Biópsia renal se hematuria microscópica isolada</li><li>• Cistoscopia na propedêutica de hematuria microscópica</li><li>• Exames de tolerância à glicose caso tenha na família histórico de <i>diabetes mellitus</i> ou fatores de risco para o desenvolvimento da doença</li><li>• Monitorização ambulatorial da pressão arterial se suspeita de hipertensão arterial sistêmica</li><li>• Prova funcional coronariana (teste ergométrico ou cintilografia miocárdica) se homens com mais de 45 anos e mulheres com mais de 55 anos na presença de fatores de risco como história familiar de doença arterial coronariana e tabagismo, dislipidemia, sedentarismo</li></ul>

\* Adaptado de Pham *et al*<sup>29</sup>.

## COMPATIBILIDADE HLA

Sempre que possível, por questões de sucesso do transplante, é escolhido o doador com melhor compatibilidade HLA. E quando existe mais de um candidato a doador vivo com o mesmo número de *mismatches*, considerando-se que todos sejam igualmente adequados à doação, opta-se pelo mais velho<sup>30</sup>.

## PROVA CRUZADA

A prova cruzada entre doador e receptor deve ser negativa para aloanticorpos específicos contra o doador. Na presença de anticorpo contra doador com prova cruzada negativa, o *cross-match* por citometria de fluxo deve ser negativo. Prova cruzada positiva causada exclusivamente por autoanticorpos não contraindica o transplante. Orienta-se a realização de autoprova cruzada.

## PARTICULARIDADES

Doença cardiovascular grave, insuficiência pulmonar, câncer ativo e histórico de uso de drogas são contraindicações à doação. Histórico de câncer (dependendo do tempo de cura), bem como outras infecções graves, como HIV, também o são. A avaliação clínica e a propedêutica podem identificar situações de contraindicação absoluta ou relativa à doação (Quadro 77.2).

Quadro 77.2 – Contraindicações clássicas à doação.

Contraindicações absolutas
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ritmo de filtração glomerular &lt; 80mL/min, microalbuminúria &gt; 30mg/24h ou proteinúria &gt; 300mg/24h</li><li>• Anormalidades renais ou urológicas significativas</li><li>• Doenças infectocontagiosas se receptores com sorologia negativa (HIV, hepatites B e C)</li><li>• Doença neoplásica ativa</li><li>• Doenças crônicas com potencial de elevação do risco cirúrgico</li><li>• Doenças psiquiátricas mal controladas</li><li>• Uso de drogas ilícitas</li><li>• Déficit cognitivo</li><li>• Gravidez atual</li><li>• Hipertensão descontrolada ou que exija mais de uma classe de anti-hipertensivo</li><li>• <i>Diabetes mellitus</i></li><li>• Nefrolitase recorrente ou cálculos bilaterais ou cálculo unilateral com alteração do estudo metabólico</li><li>• Histórico de distúrbios trombóticos com fatores de risco para eventos futuros</li></ul>
Contraindicações relativas
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes com idade &lt; 18 ou &gt; 70 anos</li><li>• Hipertensão limítrofe ou leve</li><li>• Alterações urinárias limítrofe na ausência de comprometimento da função renal</li><li>• Único episódio anterior de nefrolitase sem alterações metabólicas</li><li>• Obesidade – IMC &gt; 30</li><li>• Intolerância à glicose</li><li>• Doadores jovens com fatores de risco para o desenvolvimento futuro de <i>diabetes mellitus</i></li><li>• Pacientes testemunha de Jeová</li></ul>

\* Adaptado de Pham *et al*<sup>29</sup>.

## HIPERTENSÃO ARTERIAL

Deve ser aferida em três ocasiões distintas. Hipertensos leves, sem indícios de lesão renal e com mais de 50 anos, que apresentem controle pressórico com o uso regular de apenas uma classe de anti-hipertensivos, podem ser considerados para a doação.

## DIABETES MELLITUS E INTOLERÂNCIA À GLICOSE

Pacientes diabéticos são contraindicados para a doação. Os possíveis doadores que apresentem glicemia de jejum alterada devem ser submetidos a teste de tolerância oral à glicose. Também têm indicação de rastreamento com teste de tolerância oral à glicose os possíveis doadores com parente de primeiro grau portadores de *diabetes mellitus* (DM) tipo 2, histórico de diabetes gestacional, obesidade com IMC superior a 30 e trigliceridemia superior a 250mg/dL. Se diagnóstico de intolerância à glicose e presença de fator de risco adicional como obesidade, diabetes gestacional, parente de primeiro grau portador de DM tipo 2 a doação deve ser desencorajada. Entretanto, a doação pode ocorrer sem maiores impactos para o doador, mediante orientações para modificações no estilo de vida, redução do peso e atividade física regular<sup>31</sup>.

## DOENÇA RENAL POLICÍSTICA DOMINANTE DO ADULTO

Parentes de portadores de doença renal policística só serão considerados candidatos à doação se a idade for superior a 30 anos e se apresentarem ultrassonografia renal normal<sup>32</sup>.

## HEMATÚRIA

É definida pela presença de cinco ou mais células por campo na análise microscópica do sedimento urinário, confirmada pelo menos em duas amostras de urina. A micro-hematúria isolada, a princípio, não é contraindicação à doação de rim<sup>30</sup>, no entanto exige a investigação de doença renal de origem familiar, infecção e anormalidades do trato urinário, além de nefrolitase<sup>33</sup>. Avaliação urológica, com realização de cistoscopia, é necessária. A biópsia renal, para avaliação de doença glomerular, é indicada na ausência de outras alterações que justifiquem a hematúria. Em caso de avaliação totalmente normal, a doação é possível e segura pelo mínimo risco de progressão de doença renal. Recentemente, Kido *et al* demonstraram aumento da incidência de doença renal em doadores com histórico de hematúria microscópica persistente<sup>34</sup>. Estes dados sugerem a necessidade de propedêutica completa para hematúria e de maior cuidado em aceitar doadores nesta condição. Sugere-se a contraindicação de doadores portadores de nefropatia por IgA e síndrome de Alport<sup>35</sup>. Se doador com idade superior a 40 anos e diagnóstico de doença da membrana basal fina, considerar a doação.

## LITÍASE RENAL

Nefrolitase bilateral, crises de cólica nefrética em período inferior a 10 anos e nefrolitase unilateral com altera-

ções metabólicas associadas à formação de cálculos contraindicam o transplante<sup>26</sup>. Doadores com histórico de cólica nefrética há mais de 10 anos e estudo metabólico inalterado, bem como doadores portadores de cálculo unilateral também com estudo metabólico inalterado são considerados aptos à doação<sup>36</sup>.

## OBESIDADE

Ainda não há consenso sobre valores aceitáveis de índice de massa corporal do possível doador. A obesidade é fator de risco independente para doença renal<sup>37</sup>, por isso há contraindicação por alguns centros transplantadores para potenciais doadores com IMC a partir de 30 ou 35<sup>38</sup>.

## INFECÇÃO PELOS VÍRUS DAS HEPATITES B E C

É possível se o status sorológico do receptor for similar ao do doador ou se apresentar anti-HBsAg positivo.

## NEOPLASIAS

Recentes trabalhos têm mostrado bons resultados de transplantes, para receptores selecionados, com doadores de rins com pequenos tumores, especialmente o de células claras<sup>39</sup>. Consideram-se a maior sobrevida e a melhor qualidade de vida desses pacientes que poderiam não sobreviver ao período de espera em lista.

## SUMÁRIO

Atualmente, é notória a escassez de doadores cadáveres de rim disponíveis para transplante, pelo menos em número que possibilite contemplar todos os pacientes que aguardam em lista. Apesar disso, o transplante renal com doador vivo é o tratamento de escolha para portadores de doença renal crônica terminal, principalmente por mostrar excelentes resultados a longo prazo, em termos de sobrevida do enxerto e paciente, com um risco aceitável para o doador.

Critérios de seleção de doadores têm grande impacto sobre resultados a longo prazo. Melhorias na segurança do doador, baseada em avaliação rigorosa e crítica, garantem expectativa de vida semelhante à da população geral e qualidade e satisfação por vezes superior. No entanto, apesar de todas as orientações atualmente conhecidas, os estudos até hoje publicados, em relação ao acompanhamento a longo prazo dos doadores de rim, mostram algumas limitações. Assim, sugere-se em todos os centros de transplante acompanhamento a longo prazo após a doação para o aprimoramento do conhecimento e controle de possível diminuição de função renal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2011; 379: 165-180.
2. Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. *Kidney Int* 2005; 68(Suppl 98): 7-10.

3. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011; 80: 258-1270.
4. Yang M, Fox CH, Vassalotti J, Choi M. Complications of Progression of CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18: 400-405.
5. McFarlane PA. Should patients remain on intensive hemodialysis rather than choosing to receive a kidney transplant? *Semin Dial* 2010; 23: 516-519.
6. Dominguez-Gil B, de la Oliva Valentin M, Martin Escobar E *et al.* [Present situation of living-donor kidney transplantation in Spain and other countries: past, present and future of an excellent therapeutic option]. *Nefrologia* 2010; 30(Suppl 2): 3-13.
7. Egawa H, Tanabe K, Fukushima N *et al.* Current status of organ transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2012; 12: 523-530.
8. Unzué J. [Transplantation in Navarra and Spain]. *An Sist Sanit Navar* 2006; 29(Suppl 2): 7-14.
9. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc* 1956; 160: 277-282.
10. Matas AJ, Payne WD, Sutherland DE *et al.* 2,500 living donor kidney transplants: a single-center experience. *Ann Surg* 2001; 234: 149-164.
11. Rigo DH, Ziraldo L, Di Monte L *et al.* Preemptive kidney transplantation: experience in two centers. *Transplant Proc* 2011; 43: 3355-3358.
12. Ramcharan T, Matas AJ. Long-term (20-37 years) follow-up of living kidney donors. *Am J Transplant* 2002; 2: 959-964.
13. Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: survey of United States transplant centers. *Am J Transplant* 2003; 3: 30-834.
14. Okamoto M, Akioka K, Nobori S *et al.* Short- and long-term donor outcomes after kidney donation: analysis of 601 cases over a 35-year period at Japanese single center. *Transplantation* 2009; 87: 419-423.
15. Wafa EW, Refaie AF, Abbas TM *et al.* End-stage renal disease among living-kidney donors: single-center experience. *Exp Clin Transplant* 2011; 9: 4-19.
16. Foley RN, Ibrahim HN. Long-term outcomes of kidney donors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 129-133.
17. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M *et al.* Kidney donors live longer. *Transplantation* 1997; 64: 976-978.
18. Ignjatovic L, Jovanovic D, Kronja G *et al.* Living unrelated donor kidney transplantation--a fourteen-year experience. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67: 998-1002.
19. Ferreira GF, Marques ID, Park CH *et al.* [Ten-year follow-up of kidney transplantation with living unrelated donor]. *J Bras Nefrol* 2011; 33: 345-350.
20. Rowley AA, Hong BA, Martin S *et al.* Psychiatric disorders: are they an absolute contraindication to living donation? *Prog Transplant* 2009; 19: 128-131.
21. Oppenheimer F, Revuelta I, Serra N *et al.* [ABO incompatible living donor kidney transplantation: a dream come true. Experience of Hospital Clinic of Barcelona]. *Nefrologia* 2010; 30: 54-63.
22. Koshino K, Okamoto M, Sakai K *et al.* The excellent outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation with high titer (>x2048) using anti-CD20 and anti-CD25 antibody without splenectomy: two case reports. *Transplant Proc* 2011; 43: 2379-2382.
23. Dols LF, Kok NF, Roodnat JJ *et al.* Living kidney donors: impact of age on long-term safety. *Am J Transplant* 2011; 11: 737-742.
24. Ivanovski N, Masin J, Kolevski P *et al.* Use of elderly living kidney donors: twenty years' experience in the balkans. *Transplant Proc* 2011; 43: 3415-3417.
25. Berger JC, Muzaale AD, James N *et al.* Living kidney donors ages 70 and older: recipient and donor outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2887-2893.
26. Tong A, Chapman JR, Wong G *et al.* Screening and follow-up of living kidney donors: a systematic review of clinical practice guidelines. *Transplantation* 2011; 92: 962-972.



27. Glyda M, Czapiewski W, Karczewski M *et al.* Influence of Donor and Recipient Gender as well as Selected Factors on the Five-Year Survival of Kidney Graft. *Pol Przegl Chir* 2011; 83: 188-195.
28. Tent H, Lely AT, Toering TJ *et al.* Donor kidney adapts to body dimensions of recipient: no influence of donor gender on renal function after transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11: 2173-2180.
29. Pham T, Leppert J, Schulam P. Living donor kidney transplantation. In Danovitch GM (ed). *Handbook of Kidney Transplantation*, 5<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2010, pp 127-156.
30. Kasiske BL, Bia MJ. The evaluation and selection of living kidney donors. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 387-398.
31. Okamoto M, Suzuki T, Fujiki M *et al.* The consequences for live kidney donors with preexisting glucose intolerance without diabetic complication: analysis at a single Japanese center. *Transplantation* 2010; 89: 1391-1395.
32. Niaudet P. Living donor kidney transplantation in patients with hereditary nephropathies. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 736-743.
33. Karkar A. The renal allograft donor with isolated microhematuria. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006; 17: 316-319.
34. Kido R, Shibagaki Y, Iwadoh K *et al.* Persistent glomerular hematuria in living kidney donors confers a risk of progressive kidney disease in donors after heminephrectomy. *Am J Transplant* 2010; 10: 597-1604.
35. Gross O, Weber M, Fries JW, Muller GA. Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1626-1630.
36. Strang AM, Lockhart ME, Amling CL *et al.* Living renal donor allograft lithiasis: a review of stone related morbidity in donors and recipients. *J Urol* 2008; 179: 32-836.
37. Hunley TE, Ma LJ, Kon V. Scope and mechanisms of obesity-related renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 227-234.
38. Nogueira JM, Weir MR, Jacobs S *et al.* A study of renal outcomes in obese living kidney donors. *Transplantation* 2010; 90: 993-999.
39. Nicol DL, Preston JM, Wall DR *et al.* Kidneys from patients with small renal tumours: a novel source of kidneys for transplantation. *BJU Int* 2008; 102: 188-192; discussion 92-93.

**Nefrologia Pediátrica**



# PREVENÇÃO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA DA VIDA INTRAUTERINA À ADOLESCÊNCIA

Rejane de Paula Bernardes



## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) tem alta morbidade e mortalidade e tornou-se um problema de saúde pública devido ao crescente aumento na incidência e prevalência. O diagnóstico em fase inicial, ainda tardio, resulta também em alta incidência de doença cardiovascular e quando evolui para estágio terminal o tratamento é de alta complexidade e custo, especialmente em crianças e adolescentes. Nesta faixa etária, os estudos epidemiológicos da DRC, sobretudo em fase inicial, são raros, impedindo o desenvolvimento de estratégias de prevenção para retardar ou interromper a progressão das lesões renais.

A incidência da DRC terminal em crianças varia em estudos de diferentes países de 4 a 10 casos novos por milhão da população com idade compatível (pmpic). Vários fatores podem determinar a variabilidade na frequência de DRC em crianças, como a distribuição racial e étnica, tipo de doenças renais prevalentes na região e qualidade do cuidado médico para os pacientes com DRC precoce. A menor prevalência de doença renal crônica terminal (DRCT) de 23,4 casos pmpic encontrada no estado de São Paulo *versus* 50 a 84,6 casos pmpic na Europa, EUA, Austrália e Nova Zelândia pode estar relacionada à insuficiente organização do sistema da saúde que provê os cuidados desses pacientes, com consequente elevação da mortalidade associada à doença em seus estágios mais precoces<sup>1</sup>.

Nos registros de DRCT chama a atenção a elevada frequência da categoria "outras etiologias" na classificação das causas de DRC. Essa categoria engloba as doenças hereditárias, sistêmicas, vasculares e tumores, mas em nossa casuística essa categoria significa principalmente os casos de DRCT com etiologia desconhecida, o que atesta a frequência de casos que recebem o diagnóstico tardio da nefropatia, muitas vezes no momento do início da terapia renal substitutiva<sup>1</sup>.

Campanhas de educação e prevenção primária para melhorar a saúde cardiovascular e renal têm sido desenvolvidas em adultos, mas é necessário lembrar que a maioria dos fatores de risco no adulto pode ter seu início na infância, como obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, aterosclerose, pielonefrite crônica por infecção urinária recorrente ou uropatias obstrutivas.

Como resultado de campanhas realizadas em escolas particulares e públicas em Curitiba, entre 1.299 crianças com idade acima de 6 anos, 14% já haviam apresentado pelo menos um episódio de infecção do trato urinário, 12% apresentavam enurese noturna, 12% perdas urinárias diurnas e 7% apresentavam uma média de três medidas de pressão arterial superior ao percentil 95 para sexo, idade e estatura (Bernardes RP, dados pessoais não publicados). Portanto, as ações de prevenção devem ser desenvolvidas desde a infância.

## MEDIDAS DE PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA

As medidas de prevenção primária são destinadas a evitar que ocorra lesão renal e podem iniciar até mesmo antes da vida intrauterina até a adolescência<sup>2</sup>.

As medidas de prevenção secundária visam impedir ou retardar a progressão da doença renal crônica, em pacientes portadores de doença nefrourológica prévia.

## PREVENÇÃO PRIMÁRIA

### ANTES DA VIDA INTRAUTERINA

Estudos demonstram que há correlação entre o índice de hospitalizações de recém-nascidos quanto maior o índice de massa corporal (IMC) materna em pré-gestação, principalmente quando acima de 40. Na última década,



observa-se aumento no IMC entre gestantes. No Canadá, entre 24.451 partos, 35% das gestantes tinham IMC > 25, havendo correlação da obesidade materna com maior IMC e hipertensão arterial na infância. O risco relativo de desenvolvimento de DRC eleva-se de 1,87 para IMC entre 25 e 29,9kg/m<sup>2</sup> a 7,07 para IMC ≥ 40kg/m<sup>2</sup>.

#### NA VIDA INTRAUTERINA

- O uso de drogas teratogênicas como álcool, cocaína, agentes alquilantes, ácido valproico e outros pode ocasionar malformações renais. A exposição intraútero a medicamentos também pode resultar em lesões renais no recém-nascido. O uso dos aminoglicosídeos, corticoides e lactaminas, além de causar redução nefrogênica, pode desencadear defeito na divisão celular com aminoglicosídeos, hipertensão arterial e albuminúria com corticoides e dilatação tubular com lactaminas. A ceftriaxona pode causar nefrite intersticial. Os inibidores da enzima de conversão (IECA) e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem induzir a disgenesia tubular renal, anúria fetal e até mesmo óbito neonatal.
- A prematuridade e a restrição de crescimento intrauterino com baixo peso podem ser consequências de situações gestacionais evitáveis, como mau estado nutricional, uso de medicamentos como IECA, uso de tabaco, álcool ou drogas e infecção urinária. Estas crianças nascem com oligonefropatia, já que a nefrogênese intrauterina ocorre até 35 a 36 semanas, sendo que 60% ocorre no terceiro trimestre. A nefrogênese pós-natal não é similar à pré-natal, nem em qualidade, nem em quantidade. Adicionam-se ainda os fatores de risco inerentes ao prematuro, como insuficiência renal aguda ou uso de medicamentos, com maior risco de comprometimento da função renal em longo prazo<sup>4</sup>.
- A obesidade na gravidez expõe aos riscos de pré-eclâmpsia, diabetes com efeito teratogênico e displasia renal, prematuridade, atraso de crescimento intrauterino, alto peso de nascimento com maior risco de síndrome metabólica, anomalias congênitas renais e de tubo neural, além de necessitar de parto cesáreo com maior risco de morbidade perinatal.
- O déficit de ácido fólico na gestante é causa de defeitos no tubo neural com consequente mielomeningocele e bexiga neurogênica<sup>5</sup>.
- O diagnóstico e o tratamento das infecções durante a gestação são importantes, pois são potencialmente teratogênicas ou causadoras de glomerulopatias – sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, HIV. A infecção por estreptococo do grupo B deverá ser adequadamente pesquisada e tratada, eliminando uma causa frequente de sepse neonatal e a probabilidade de insuficiência renal aguda no período neonatal.
- A ecografia pré-natal pode detectar uropatias desde a vida intrauterina. Em uma a cada 100 gestações detecta-se dilatação de trato urinário, necessitando de acompanhamento pós-natal. No caso de hidronefrose, as indicações de intervenção intrauterina são restritas

aos casos bilaterais, com oligoâmnio, marcadores normais (sódio, cloro, osmolaridade,  $\beta_2$ -microglobulina e cálcio), cariótipo normal e rins sem alterações displásicas. As complicações pós-derivação no período são elevadas, acima de 45%. No período pós-natal, a ecografia realizada nas primeiras 24 horas vai indicar, dependendo do grau da dilatação, se é uni ou bilateral, a sequência da investigação<sup>6</sup>.

#### NA VIDA PERINATAL

- Evitar a hipóxia neonatal, instituir tratamento adequado de um sofrimento respiratório, realizar manejo hemodinâmico quando necessário, evitar a hipovolemia com oferta adequada de fluidos e eletrólitos e evitar o uso de fármacos nefrotóxicos reduzem a incidência da lesão renal aguda (LRA) e suas possíveis sequelas.
- A LRA causada por drogas pode ser pré-renal, por necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda, obstrução tubular ou microangiopatia trombótica<sup>7-10</sup>.
- Limitar os cateterismos umbilicais venosos e arteriais que podem causar trombose da veia ou artéria renal com hipertensão arterial secundária ou LRA.
- Crianças que recebem amamentação materna exclusiva parecem apresentar menores níveis de pressão arterial a longo prazo. As gorduras saturadas podem elevar os níveis de colesterol no início da vida, mas a regulação hepática das lipoproteínas produz um perfil posterior mais favorável. O consumo de fórmulas artificiais tem demonstrado níveis mais elevados de pressão arterial, mas não há consenso. Em prematuros, maior oferta de proteínas leva a aumento do ritmo de filtração glomerular e da massa renal e não se sabe ao certo qual o impacto sobre a função renal futura ou ocorrência de hipertensão arterial, relacionados à carga osmótica e à hiperfiltração. Um ganho de peso muito rápido nos primeiros meses implica maior risco de desenvolvimento de hipertensão arterial. Por outro lado, a restrição nutricional correlaciona-se com redução de néfrons e tem possível impacto no desenvolvimento renal.
- A prematuridade, com imaturidade glomerular e tubular, menor ritmo de filtração glomerular e osmolaridade urinária máxima, expõe à maior frequência de LRA e nefrocalcinose. Há relatos de 27 a 64% de prematuros desenvolvendo nefrocalcinose por hipercalcúria iatrogênica, nutrição parenteral prolongada, oxigenoterapia prolongada, desequilíbrio entre promotores e inibidores de cristalização, administração de furosemida, dexametasona e aminoglicosídeos. Há estudos contraditórios sobre o prognóstico renal a médio e longo prazo em prematuros e crianças com restrição de crescimento intrauterino. Parece haver uma programação fetal com maior risco de desenvolver síndrome metabólica, hipertensão arterial, doença cardiovascular e resistência à insulina, além do risco de redução de néfrons e microalbuminúria na vida adulta. Por isso, recomenda-se a prevenção dos fatores de risco, como erros alimentares e sobrepeso, com controle periódico da pressão arterial, da creatinina e albuminúria<sup>11-13</sup>.

- As dilatações pielocalicinais ou hidronefrose diagnosticadas no período intraútero devem ser devidamente esclarecidas logo após o nascimento. Uma ecografia nas primeiras 72 horas de vida vai determinar o grau da dilatação, se é uni ou bilateral. Quando bilateral, de grau moderado ou acentuado, deve-se realizar investigação mais precoce, a fim de descartar refluxo vesicoureteral, estenose de junção pieloureteral ou ureterovesical ou válvula de uretra posterior. Todas estas condições se beneficiam de diagnóstico e tratamento precoce, a fim de evitar deterioração do parênquima renal.

## NOS LACTENTES E PRÉ-ESCOLARES

- Nesta idade, a LRA pode ocorrer a partir de doenças renais primárias como síndrome hemolítica e urêmica, glomerulonefrites, e também a partir de uma causa hipovolêmica, hipóxico-isquêmica, doenças de origem infecciosa, como sepsis, enterocolite ulceronecrosante e nefrotoxicidade a medicamentos.
- A infecção do trato urinário (ITU) é um acontecimento que deve ser considerado um sinal de anomalia anatômica ou funcional do aparelho urinário, pois as uropatias são as causas mais frequentes de doença renal crônica (DRC) na criança, especialmente o refluxo vesicoureteral. A recorrência das infecções febris está relacionada à ocorrência de cicatrizes renais. Estas cicatrizes podem resultar em hipertensão arterial em 10% dos casos, proteinúria e evolução para DRC. Trinta e oito a 50% dos adultos com cicatrizes renais tornam-se hipertensos, com risco de deterioração da função renal durante a gravidez<sup>14,15</sup>.
- A prevenção da hipertensão arterial com dieta hiposódica em pacientes com histórico familiar, evitando-se também o sobrepeso e a obesidade. A obesidade aumenta o risco de diabetes, dislipidemias, hipertensão arterial, assim como também doença renal crônica e doença cardiovascular. Programas de rastreamento familiar buscam detectar crianças com parentes de primeiro grau portadores de colesterol elevado, para orientação de dieta, atividade física e perda de peso desde a infância.
- É importante um diagnóstico precoce de enfermidades hereditárias pouco comuns, mas com potencial para desenvolver doença renal crônica, como a cistinose e a doença de Fabry, cuja intervenção terapêutica pode retardar ou prevenir a evolução para DRC.
- A nefropatia diabética (ND) ocorre em 15 a 20% dos pacientes. *Diabetes melitus* tipo 1 tem início precoce e a ND manifesta-se a partir de 5 anos de doença e acelera na adolescência, evoluindo para DRC mais tardiamente, e *diabetes mellitus* tipo 2 ocorre de forma insidiosa a partir de uma síndrome metabólica e tem maior prevalência em jovens obesos. Apesar da patogênese diferente, em ambos os casos as consequências são similares. A recomendação da *American Diabetes Association* é realizar controle de pressão arterial, ritmo de filtração glomerular e microalbuminúria a cada 6-12 meses. Os fatores de risco de início e progressão da ND são: descon-

trole da glicemia, duração do diabetes, idade de início, puberdade, hipertensão arterial, dislipidemia e histórico familiar de complicações por diabetes. Recomenda-se manter a hemoglobina glicosilada entre 7 e 7,5%<sup>16</sup>.

- O desenvolvimento de hábitos miccionais e intestinais adequados reduz a ocorrência das disfunções de trato urinário, assim como seu diagnóstico e tratamento precoce são importantes para evitar altas pressões vesicais e infecções urinárias recorrentes que podem causar danos renais. Atualmente, os sintomas de enurese noturna, escapes urinários diurnos, urgência miccional, manobras retentoras, alterações de jato urinário ou mesmo micções muito frequentes são sinais de disfunção e devem ser considerados a partir da idade que já deveriam apresentar continência normal. As possibilidades de tratamento farmacológico ou fisioterápico permitem não só a melhora dos sintomas, mas também a prevenção de refluxo vesicoureteral secundário e nefropatia de refluxo.
- Perspectivas futuras de desenvolvimento na área de biologia molecular permitirão determinar os marcadores genéticos para muitas afecções, possibilitando o diagnóstico e o tratamento precoce.

## PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

- Crianças portadoras de malformações congênitas como hipoplasias, displasias ou agenesia apresentam redução de massa renal funcionante e é preciso proteger os néfrons restantes descartando uropatias frequentemente associadas e podendo-se também utilizar drogas renoprotetoras como IECA ou bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina (BRA).
- Algumas nefropatias, como a ligada à IgA, podem ser detectadas precocemente em *screening* escolares com o achado de proteinúria e/ou hematúria. O *screening* é aplicado sistematicamente no Japão, mas a Academia Americana de Pediatria não recomenda a realização sistemática, já que são baixos os resultados positivos que modifiquem a conduta terapêutica.
- No caso das glomerulopatias agudas, como glomerulonefrite difusa aguda, síndrome hemolítico-urêmica e lesão renal aguda, é recomendado acompanhamento periódico com eventual intervenção precoce, uso de renoprotetores e controle de hipertensão arterial. O controle da proteinúria é importante, pois é fator de progressão de doença renal. Os inibidores da enzima de conversão e os antagonistas dos receptores da angiotensina são medicamentos de primeira linha no controle da hipertensão arterial, mas também têm efeitos antiproteinúrico, antiproliferativo e antifibrótico renal. O objetivo deve ser sempre manter proteinúria menor que 300mg/m<sup>2</sup>/dia.
- Tendo histórico familiar de nefropatias hereditárias – doença policística, nefronoftise, síndrome de Alport, síndrome nefrótica familiar, cistinose, deve haver acompanhamento periódico com eventuais medidas renoprotetoras e aconselhamento genético.



- O diagnóstico precoce e o tratamento oportuno das tubulopatias, especialmente a acidose tubular distal e a síndrome de Bartter, podem evitar evolução para nefrocalcinose. O diagnóstico deve ser suscitado na presença de atraso de crescimento, raquitismo, alterações do equilíbrio hidreletrolítico e ácido básico, hipertensão arterial e litíase.
- A litíase de aparelho urinário atua causando obstrução e favorece as infecções urinárias. Em alguns casos, pode acompanhar-se de nefrocalcinose. É importante não só eliminar os cálculos com técnicas adequadas, mas também realizar um correto estudo anatômico e metabólico, de forma a diminuir ou eliminar os fatores litogênicos. Algumas destas alterações têm base genética e tratamento específico, como é o caso das hipocitúrias, hipercalcúrias, hiperoxalúrias e hiperuricosúrias.
- A bexiga neurogênica é uma situação especial quase sempre secundária a defeitos do tubo neural e é fundamental realizar um estudo anatômico e urodinâmico precoce, possibilitando detectar as bexigas de alta pressão relacionadas à maior ocorrência de dano renal e doença renal crônica. Pode-se indicar farmacoterapia e cateterismo intermitente precoce. Um estudo com 312 pacientes portadores de mielomeningocele, 23% apresentavam cicatrizes renais com correlação positiva com ITUs febris, refluxo vesicoureteral e hiperatividade de detrusor com dissínergia<sup>17</sup>.
- As disfunções de trato urinário inferior cursam com ITU recorrente, refluxo vesicoureteral em cerca de 30%, sendo bastante frequente na infância, 5 a 10% aos 7 anos. Nos casos mais graves, a obstrução funcional pode levar à DRC. O tratamento é longo com anticolinérgicos, *biofeedback* de assoalho pélvico e eletroestimulação e, além da melhora da incontinência urinária, tem o objetivo de proteção renal.
- A hipertensão arterial é causa de dano renal progressivo, pode ser suspeitada precocemente em *screening* escolar ou no consultório do pediatra, e confirmada por meio da MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial) que tem boa reprodutibilidade na faixa pediátrica. A causa mais frequente é renal, mas cada vez mais aumenta a prevalência de hipertensão arterial (HA) primária relacionada com obesidade, síndrome metabólica e história familiar<sup>18</sup>. Atualmente, o uso de IECA e BRA como renoprotetores permitem controlar a HA, reduzir eventual proteinúria e melhorar a sobrevida renal. Estas drogas têm ação vasodilatadora de arteríolas, reduz a pressão glomerular e hiperfiltração, têm ações antiproteinúrica, antiproliferativa e antifibrótica, reduz a angiotensina II.
- Prevenção de progressão da insuficiência renal crônica: controle da proteinúria, controle da hipertensão arterial, controle do metabolismo hidreletrolítico e ácido básico, controle do metabolismo fosfocálcico, controle da anemia e controle das dislipidemias. Estas medidas reduzem também o risco de doença cardiovascular.
- As anomalias congênitas renais e de trato urinário

(CAKUT) ocorrem em frequência de 1 a cada 500 nascimento, com elevada morbidade na criança, e estudos genéticos podem determinar a prevenção dos fatores de risco<sup>19</sup>.

Algumas situações especiais podem ser observadas em adolescentes:

- Glomerulopatias podem ocorrer secundariamente a infecções como sífilis, hepatite B e HIV ou a neoplasias como linfoma e colagenoses como lúpus eritematoso sistêmico.
- Aceleração da perda de função renal relacionada às nefropatias de refluxo ou nefropatia diabética.
- As infecções de trato urinário, mais frequentemente cistite ou uretrite, ocorrem em 20% das meninas adolescentes, devido ao início das atividades sexuais, uso de espermicidas ou corpos estranhos na uretra. Quando acompanhadas de vaginites, é preciso investigar as doenças sexualmente transmissíveis.
- A gestação em adolescentes representa riscos intrauterinos e perinatais.

## CONCLUSÃO

A partir de lesão inicial de qualquer etiologia, a progressão ocorre pela perpetuação de um círculo vicioso de ativação dessa lesão, com perda progressiva de néfrons e fibrose. Os mecanismos de progressão possíveis incluem fatores hemodinâmicos, sistema renina-angiotensina-aldosterona, fatores de crescimento e citocinas, perda de podócitos, dislipidemia, proteinúria, mecanismos específicos de fibrose tubulointersticial e possíveis mecanismos de predisposição à doença renal crônica, como fatores genéticos e baixo número de néfrons<sup>20</sup>.

Muitas são as ações a serem desenvolvidas desde o período gestacional até a adolescência para evitar a ocorrência de danos renais ou mesmo para prevenir a progressão da lesão.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nogueira PCK, Feltran LS, Carmargo MF *et al.* Prevalência estimada da doença renal crônica terminal em crianças de São Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57: 443-449.
2. Caggiani M, Halty M. Conceptos de nefroprevención. *Arch Pediatr Urug* 2009; 80: 216-219.
3. Filler G, Rayar MS, Silva O *et al.* Should prevention of chronic kidney disease start before pregnancy. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 483-488.
4. Wani M, Kalra V, Agarwal SK. Low birth weight and its implication in renal disease. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 649-652.
5. Mezzomo CL, Garcias GL, Slowitz ML *et al.* Prevention of neural tube defects: prevalence of folic acid supplementation during pregnancy and associated factors in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007; 23: 2716-2726.
6. Moura JM. Hidronefrose - conduta no período neonatal. In Margotto PR (ed). *Assistência ao Recém-Nascido de Risco*, 2<sup>th</sup> ed. Anchieta: São Paulo, 2004, pp 501-505.
7. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2159-2173.
8. Koren G, Chen N, Aleksa K. Drug-induced nephrotoxicity in children: pharmacologically based prevention of long-term impairment. *Paediatr Drugs* 2007; 9: 139-142.



9. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 253-263.
10. 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.
11. Bacchetta J, Cochat P. Le rein des anciens prématurés est-il menacé? What about the long-term renal outcome of premature babies? *Arch Pediatr* 2008; 15: 1212-1222.
12. Wani M, Kalra V, Agarwal SK. Low birth weight and its implication in renal disease. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 649-652.
13. Yudkin JS, Phillips DI, Stanner S. Proteinuria and progressive renal disease: birth weight and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (Suppl 2): 10-13.
14. Pennesi M, Travan L, Peratoner L *et al*. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; 121: 1489-1494.
15. Vachvanichsanong P. Urinary Tract Infection one lingering effect of childhood of childhood kidney diseases. *J Nephrol* 2007; 20: 21-28.
16. Bogdanovi R. Diabetic nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 507-525.
17. Ozel Z, Dokumcu C, Akyildiz A *et al*. Factors affecting renal scar development in children with spina bifida. *Ulman. Urol Int* 2007; 79: 133-136.
18. Salvadori M, Sontrop JM, Garg AX *et al*. Elevated blood pressure in relation to overweight and obesity among children in a rural Canadian community. *Pediatrics* 2008; 122: 821-827.
19. Song R, Yosypiv IV. Genetics of congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 353-364.
20. Fogo AB. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2011-2022.

# LESÃO RENAL AGUDA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA: DIAGNÓSTICO, CLASSIFICAÇÃO RIFLE<sub>p</sub> E NOVAS PERSPECTIVAS

Natália de Albuquerque Rocha

Alexandre Braga Libório

Elizabeth De Francesco Daher



## INTRODUÇÃO

Lesão renal aguda (LRA) é uma alteração complexa que resulta em uma variedade de manifestações, desde elevação mínima na creatinina plasmática até necessidade de terapia renal substitutiva. Dependendo da definição empregada, a prevalência de LRA e sua mortalidade associada podem variar de 1% a 25%<sup>1,2</sup> e de 28% a 90%, respectivamente. A taxa de mortalidade associada à LRA varia de acordo com a causa e com a existência de comorbidades e complicações. Evidências recentes sugerem que até mesmo aumentos discretos nos níveis de creatinina estão associados a aumento na mortalidade intra-hospitalar<sup>3-9</sup>.

A incidência de LRA na população pediátrica vem aumentando nas últimas décadas. Sua etiologia, antigamente relacionada em sua maior parte à doença renal primária, hoje se relaciona a doenças sistêmicas e seus tratamentos<sup>10,11</sup>. A disponibilidade de tratamentos agressivos, como transplante de medula óssea e órgãos sólidos para a população infantil, levou à maior exposição a drogas nefrotóxicas e a maior número de crianças necessitando de tratamento em unidades de terapia intensiva (UTI)<sup>12</sup>. Estudos recentes demonstram que doença renal crônica (DRC) pode derivar de LRA<sup>13,14</sup>, sendo assim, crianças que tiveram LRA, independente da causa, estão em risco para o desenvolvimento de doença renal crônica posteriormente.

A ausência de uma definição padrão estabelecida de LRA impede a comparação entre estudos e limita a generalização de resultados unicêntricos. Na tentativa de unificar as definições de LRA, em 2002, o grupo *Acute*

*Dialysis Quality Initiative* (ADQI), criado por intensivistas e nefrologistas, propôs uma definição de LRA representada por três graus crescentes de gravidade de acordo com reduções específicas no ritmo de filtração glomerular (RFG). O grupo ADQI, juntamente com representantes de três sociedades de nefrologia e da Sociedade Europeia de Medicina em Cuidados Intensivos, posteriormente formou o *Acute Kidney Injury Network* (AKIN). 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 LRA. Assim, foi proposto um período de 48 horas para definir o diagnóstico da LRA<sup>15</sup>.

Desde sua criação, a classificação RIFLE tem sido avaliada largamente em uma variedade de populações de adultos e demonstrado ser capaz de prever morbidade e mortalidade<sup>16-24</sup>, tornando-se a definição de LRA mais comumente utilizada na literatura.

Na população pediátrica, apesar da criação da classificação RIFLE<sub>p</sub>, uma definição universalmente aceita ainda não foi estabelecida, como se pode inferir pela variedade de definições ainda utilizadas em estudos recentes.

## RIFLE<sub>p</sub> E OUTRAS CLASSIFICAÇÕES

Recentemente, uma versão do critério RIFLE para a população pediátrica, o RIFLE<sub>p</sub>, foi adaptada por Akan-Arikan *et al*<sup>12</sup> e tem sido validada em diversos grupos de crianças. O critério utiliza a fórmula de Schwartz para

estimar RFG e considera a mesma magnitude de queda no RFG e débito urinário utilizada na classificação RIFLE para adultos, com poucas diferenças em relação a tempo de oligúria, como visto na Figura 79.1. Nesse mesmo estudo, os autores observaram que LRA ocorreu precocemente, geralmente na primeira semana após admissão, e que pacientes que não desenvolveram LRA nos primeiros 7 dias e que tinham baixa probabilidade de desenvolver posteriormente. Além disso, foi visto que pacientes classificados como "I" ou "F" pelo RIFLEp durante a admissão tinham risco aumentado para óbito, mesmo após ajustar o risco para o escore PRISM II (*pediatric risk of mortality*). Ao avaliar possíveis diferenças em relação à classificação baseada no RFG e débito urinário, os autores relataram maior capacidade em prever desfecho ao utilizar RFG como critério para LRA. De maneira geral, esses mesmos autores concluíram que o critério classifica bem a epidemiologia e reflete o curso da LRA em crianças em unidades de terapia intensiva<sup>12</sup>.

O critério RIFLEp, desde sua adaptação em 2007, tem sido utilizado por alguns autores para diagnosticar e classificar LRA em crianças. Palmieri *et al*<sup>25</sup>, em um estudo com 123 crianças vítimas de queimaduras, utilizaram o critério RIFLEp levando em conta RFG e débito urinário. Os autores relataram sepse e choque séptico como fatores de risco independente para LRA. Além disso, pacientes classificados como I ou F apresentaram maior número de complicações durante a internação hospitalar e a categoria F teve uma taxa de mortalidade significativamente maior que as outras categorias.

Apesar de ter sido aplicado com sucesso em vários estudos recentes, o RIFLEp tem a inconveniência de necessitar da altura da criança para ser calculado, tornando-o menos prático para ser empregado tanto na prática clínica diária quanto em estudos retrospectivos. Sendo assim, apesar de validado por alguns grupos, o critério RIFLEp não tem sido o único método escolhido para classificar LRA em publicações recentes.

Schneider *et al*<sup>26</sup>, em um estudo com 3.396 crianças admitidas em UTI geral, utilizaram mudança na creatinina sérica, independente do RFG, para classificar os pacientes em R, I e F, de acordo com o critério RIFLE para adultos. Concluíram que o critério utilizado dessa maneira está associado à mortalidade e ao tempo de internação hospitalar. A classificação em R, I e F durante a admissão na UTI foi fator de risco independente para óbito, com mortalidade maior a cada aumento na classificação.

Özçakar *et al*<sup>27</sup>, em um estudo piloto com 100 pacientes pediátricos na Turquia, aplicaram o critério AKIN para LRA e concluíram que este refletiu com sucesso o curso da LRA. Os autores relatam maior necessidade de diálise entre os pacientes classificados como AKIN 2 e 3 e um prognóstico mais favorável entre os classificados como AKIN 1.

Evidências mostram que ambos os critérios, RIFLEp e AKIN, são capazes de prever prognóstico em crianças com LRA. A questão ainda a ser respondida é: classificar

pacientes utilizando um ou outro critério repercute em conclusões feitas em relação ao prognóstico da LRA em crianças?

A fim de responder a esta pergunta, Zappitelli *et al*<sup>28</sup>, em um estudo com 557 crianças em uso de aminoglicosídeos, classificaram os pacientes utilizando ambos os critérios, RIFLEp e AKIN, para determinar se haveria diferenças nos resultados. Não foi possível se estabelecer uma boa correlação entre RIFLEp R, I e F e AKIN 1, 2 e 3. O critério RIFLEp foi mais sensível nos primeiros 2 estágios, e o AKIN, no último.

## EXPERIÊNCIA DO GRUPO

Ao examinar os resultados do estudo de Zappitelli, questionamos: Seria realmente necessário o uso da altura da criança para diagnosticar e classificar LRA?

Analisando a equação de Schwartz para RFG, nosso grupo determinou matematicamente (fórmula) pontos de corte em incremento na creatinina sérica de base capaz de abolir a necessidade do cálculo de RFG para classificar pacientes no RIFLEp. Isso eliminaria a necessidade do conhecimento da altura do paciente e permitiria comparação direta com o critério AKIN, utilizando somente incremento em creatinina sérica. Os pontos de corte encontrados foram: R – incremento > 1,33x, I – incremento > 2x e F – incremento > 4x.

Com base nisso, desenvolvemos um estudo com 260 crianças, para validar os novos pontos de corte propostos para o RIFLEp, comparando-o com o AKIN (dados não publicados).

Concordância de 100% foi encontrada entre RIFLEp utilizando RFG e por meio dos novos pontos de corte em incremento na creatinina sérica. Quando o RFG reduziu a < 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>, todos os pacientes haviam sofrido um incremento de pelo menos 4x na creatinina sérica.

Quando comparada com o AKIN, essa classificação mostrou-se mais sensível em definir LRA no geral, principalmente devido à maior sensibilidade em alocar pacientes nos estágios 1 e 2, mas mostrou-se mais específica em diagnosticar o estágio 3.

Os novos pontos de corte estabelecidos pelo nosso grupo apresentaram concordância de 100% com o RIFLEp original e evitam a necessidade de cálculo de RFG para definir LRA. Além disso, provamos que o critério RIFLEp independe da fórmula de Schwartz para ser calculado, excluindo a necessidade da altura da criança e tornando-o mais facilmente aplicável na prática diária e em estudos retrospectivos.

## BIOMARCADORES

A creatinina sérica, base para os principais critérios diagnósticos de LRA utilizados na atualidade, tem a desvantagem de ser um marcador pouco sensível e que sofre ascensão tardiamente após reduções agudas no RFG<sup>29,30</sup>. Sendo assim, visando aperfeiçoar o diagnóstico de LRA, a descoberta de novos biomarcadores tem avançado ra-



pidamente. Os principais biomarcadores em investigação são: *plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), interleucina-18 (IL-18), *kidney injury molecule-1* (KIM-1) e cistatina C (CysC).

#### NGAL

É uma proteína secretada por neutrófilos e que tem sua produção aumentada em casos de infecção, câncer e lesão tubular renal. Utilizando tecnologia da genômica e proteômica, foi possível detectar aumentos na NGAL urinária e renal poucas horas após lesão isquêmica e nefrotóxica em ratos<sup>31,32</sup>.

O primeiro estudo que relacionou NGAL à LRA em humanos foi um estudo prospectivo em 71 crianças submetendo-se à cirurgia cardíaca. Foi detectada ascensão dramática na NGAL plasmática 2 horas após a cirurgia somente nos pacientes que posteriormente desenvolveram LRA<sup>33</sup>. Posteriormente, foi demonstrado, pelo mesmo grupo, forte associação entre NGAL e tempo de internação hospitalar, necessidade de diálise e mortalidade<sup>34,35</sup>.

Em um estudo com população semelhante, o nível de NGAL após 2 horas de uso de contraste nefrotóxico foi capaz de prever a ocorrência de nefropatia por contraste, com uma área sob a curva (AUC) de 0,92<sup>36</sup>. NGAL tem sido estudado em outras formas de LRA, como infecções urinárias<sup>37</sup>, síndrome hemolítico-urêmica<sup>38</sup>, nefropatia por IgA, nefrite lúpica e DRC<sup>39</sup>.

Estudos futuros ajudarão a elucidar a melhor maneira de se utilizar esse marcador.

#### IL-18

É uma citocina pró-inflamatória secretada sistemicamente por células tubulares renais em LRA. Em ratos expostos, foi demonstrado aumento na IL-18 urinária na lesão renal isquêmica e, posteriormente, provou-se uma ação protetora do uso de anticorpos neutralizadores de IL-18 nesse tipo de lesão<sup>40,41</sup>, fortalecendo seu papel na patogênese da lesão renal isquêmica.

Em um estudo com crianças em UTI não cardíaca, Washburn *et al*<sup>42</sup> demonstraram que o pico de concentração de IL-18 urinária subia de acordo com a gravidade da LRA, porém, no mesmo estudo a IL-18 não foi um bom preditor de LRA. Além disso, a IL-18 elevou-se significativamente mais em pacientes com sepse.

Espera-se que estudos adicionais elucidem quais pacientes e em quais cenários clínicos uma citocina inflamatória como a IL-18 ajudaria no diagnóstico de LRA e se sua habilidade preditora é independente dos efeitos de inflamações sistêmicas, como na sepse.

#### KIM-1

É uma glicoproteína transmembrana expressa em pequena quantidade no rim normal e em grande quantidade em células dos túbulos proximais após dano isquêmico ou tóxico. Estudos primários em adultos têm demonstrado uma capacidade desse marcador em discriminar pacientes com diversos tipos de necrose tubular aguda

de pacientes sem LRA<sup>43,44</sup>. KIM-1 também tem sido associada à mortalidade e à necessidade de diálise<sup>45</sup>.

O primeiro estudo na população pediátrica foi feito com 40 crianças submetendo-se à cirurgia cardíaca e revelou que KIM-1 urinário após 12 horas da cirurgia é um bom preditor de LRA com área sob a curva (AUC) de 0,83.

#### CISTATINA C

A cistatina C é considerada um bom marcador para LRA por ter uma concentração sérica não afetada por massa muscular e por não sofrer secreção nos túbulos renais. Apesar de avaliado como potencial biomarcador de LRA, a cistatina não é um marcador direto de dano tubular, e sim um marcador alternativo de RFG<sup>46</sup>.

Herget-Rosenthal *et al*<sup>47</sup>, em um estudo com pacientes submetidos à nefrectomia unilateral para doação, encontraram aumento na cistatina C sérica um dia e meio antes do desenvolvimento de LRA (definido como RIFLE R) e redução no RFG um dia e meio antes da detecção de aumento na creatinina sérica.

### CONCLUSÕES

Estudos futuros devem focar em determinar quais pontos de corte no incremento da creatinina sérica em crianças têm maior acurácia em determinar prognóstico, e nos estudos com biomarcadores, que fornecem informações reais sobre lesão tubular renal que provavelmente ajudariam a decifrar esta questão.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R *et al*. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818.
2. Kellum J. Acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: S141-S145.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Lassnig 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.
7. 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.
8. Praught ML, Shlipak MG. Are small changes in serum creatinine an important risk factor? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 265-270.
9. 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: R204-212.

10. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 96-101.
11. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol* 1998; 49: 91-95.
12. 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.
13. Metha RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, mortality and non-recovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002; 288: 2547-2553.
14. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H *et al*. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2051-2058.
15. 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.
16. 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.
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. 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.
19. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35: 1837-1843.
20. 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 Anestesiol* 2006; 72: 645-654.
21. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R *et al*. Acute renal failure after cardiac surgery: Evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 542-554.
22. 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.
23. Lopes JA, Jorge S, Silva S *et al*. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure following myeloablative autologous and allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 395.
24. Proulx F, Fayon M, Farrell CA *et al*. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996; 109: 1033-1037.
25. Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh D. An assessment of acute kidney injury with modified RIFLE criteria in pediatric patients with severe burns. *Intensive Care Med* 2009; 35: 2125-2129.
26. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38: 933-939.
27. Özçakar ZB, Yalçinkaya F, Altas B *et al*. Application of the new classification criteria of the Acute Kidney Injury Network: a pilot study in a pediatric population. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1379-1384.
28. Zappitelli M, Moffett BS, Hyder A, Goldstein SL. Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 144-150.
29. Al-Ismaili Z, Palijan A, Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 29-40.
30. Devarajan P. Emerging biomarkers of AKI. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 203-312.
31. Mishra J, Ma Q, Prada A *et al*. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-2543.
32. Mishra J, Mori K, Ma Q *et al*. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307-315.
33. 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.
34. Bennett M, Dent CL, Ma Q *et al*. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 665-673.
35. Dent CL, Ma Q, Dastrala S *et al*. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007; 11: R127.
36. Hirsch R, Dent C, Pfrimm H *et al*. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2089-2095.
37. Yilmaz A, Sevketoglu E, Gedikbasi A *et al*. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2387-2392.
38. Trachtman H, Christen E, Cnaan A *et al*. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 989-994.
39. Goldstein SL, Devarajan P. Progression from acute kidney injury to chronic kidney disease: a pediatric perspective. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 278-283.
40. Melnikov VY, Ecder T, Fantuzzi G *et al*. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 2001; 107: 1145-1152.
41. Melnikov VY, Faubel S, Siegmund B *et al*. Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1 and IL-18-mediated ischemic acute tubular necrosis in mice. *J Clin Invest* 2002; 110: 1083-1091.
42. Washburn KK, Zappitelli M, Arikan AA *et al*. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 566-572.
43. Han WK, Waikar SS, Johnson A *et al*. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73: 863-869.
44. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V *et al*. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol* 2007; 212: 209-217.
45. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS *et al*. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 904-912.
46. Goldstein SL. Kidney function assessment in the critically ill child: is it time to leave creatinine behind? *Crit Care* 2007; 11: 141.
47. 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.

## O SISTEMA CARDIOVASCULAR NA DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Marcelo de Sousa Tavares



*"(...) pacientes pediátricos com doença renal crônica devem ser classificados como de "alto risco" para o desenvolvimento de "evidências clínicas e/ou patológicas de doença coronariana manifesta antes dos 30 anos de idade".*

American Heart Association<sup>1</sup>

### INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) tem-se mostrado, ao longo dos anos, como uma epidemia, principalmente na população adulta<sup>1</sup>. Vários estudos têm demonstrado a variabilidade quanto à sua incidência e prevalência quando os dados se referem à infância e adolescência<sup>2</sup>, conforme o grau de desenvolvimento do país e a qualidade de informação provida pelos sistemas de saúde. A mortalidade de crianças com doença renal crônica (DRC) em estágio 5 é 30 a 150 vezes maior do que a população pediátrica sem esta condição<sup>3</sup>. No Brasil, a única estimativa de prevalência de DRC na faixa etária pediátrica de grande porte foi feita em estudo conduzido em São Paulo por Nogueira *et al*<sup>4</sup>, resultando em estimativa de prevalência de 23,4 casos por milhão da população com idade compatível (pmpic).

Estudos conduzidos por Parekh *et al* ao longo de seis anos em pacientes que iniciaram terapia renal substitutiva (TRS) na infância e faleceram antes dos 30 anos de idade constataram elevada mortalidade de etiologia cardiovascular, sendo as mortes de etiologia cardíaca maior em afro-americanos e variável de acordo com a idade (0-4 anos, 36%; 5-9 anos, 18%; 10-14 anos, 35%; 15-19 anos, 22%; 20-30 anos, 32%) em comparação com brancos (18%, 12%, 17%, 14% e 23%, respectiva-

mente). Entre afro-americanos, mortes de etiologia cardíaca ocorreram em 11% de transplantados, 34% dos em diálise e entre brancos, 9% e 25%, respectivamente. Afro-americanos tiveram 1,6 mais risco de morrer por causa cardíaca ( $p < 0,001$ ) do que brancos. Pacientes transplantados tiveram risco 78% de redução de risco de óbito por causa cardíaca do que em diálise<sup>5</sup>.

Dela depreende-se a importância do conhecimento das alterações cardiovasculares (CV) deste grupo, pois é uma das principais causas de mortalidade, principalmente no estágio 5. Vale ressaltar as particularidades concernentes a cada etiologia de DRC na infância e adolescência.

McDonald *et al* avaliaram um número maior de pacientes pediátricos e por maior tempo (1.634 crianças por 9,7 anos) e constataram sobrevida a longo prazo de 79% em 10 anos e 66% em 20 anos. Neste estudo foram comprovados como fatores de risco para mortalidade (que foi 30 vezes maior do que em crianças sem DRC) a baixa idade quando do início da TRS (especialmente se abaixo de 1 ano, com risco 4 vezes maior que entre 15 e 19 anos de idade) e diálise (risco 4 vezes maior do que com transplante). A causa da morte variou de acordo com o tipo de TRS: causas cardiovasculares em 57% em crianças em hemodiálise, 43% em diálise peritoneal e 30% com enxerto funcionante<sup>6</sup>.



As etiologias cardiovasculares de óbito foram classificadas neste estudo em 25% – arritmia (provável)/causa incerta, 16% – acidente vascular cerebral, 14% – isquemia miocárdica, 12% – edema pulmonar, 11% – hipercalemia e 22% – outras causas cardiovasculares.

Dentro do espectro de anormalidades cardiovasculares em crianças com DRC, é possível constatar alguns fatores em comum com a DRC presente em pacientes adultos e alguns cuja particularidade é sua presença mais predominante na infância.

## DOENÇA RENAL CRÔNICA E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Com relação a fatores de risco cardiovascular, revisão de 27 estudos conduzidas por Mitsniefes<sup>7</sup> constatou a manutenção de certos fatores mesmo após a entrada em diálise e após o transplante. Elevação de proteína C-reativa, que se correlaciona com o estado pró-inflamatório ligado à DRC (40-60% em diálise), hipoalbuminemia (40-60% em diálise), hipertensão arterial (48% em tratamento conservador, 52-75% em diálise e 63-81% em transplantados, respectivamente), dislipidemia (25-53%, 33-87%, 55-84%), anemia (48%, 40-67%, 32-64%), hiperparatireoidismo (32-43%, 58%) foram relatados nesta revisão. Os marcadores precoces de miocardiopatia e doença CV na DRC observada na infância são hipertrofia ventricular esquerda, disfunção ventricular esquerda, aumento da espessura íntima-média, rigidez de paredes arteriais, calcificação de artérias coronárias, sendo os fatores de risco parcialmente semelhantes aos de adultos.

## EVOLUÇÃO CONFORME ETIOLOGIA

Sabidamente, as doenças glomerulares evoluem com maior rapidez para DRC estágio 5. Estudo conduzido na Unidade de Nefrologia Pediátrica da Universidade Federal de Minas Gerais (UNP-UFGM) por Soares *et al* indicou diferença significativa entre a evolução para estágio 5 entre glomerulopatias e não glomerulopatias<sup>8</sup>. A

figura 80.1 mostra a evolução da DRC conforme as diferentes etiologias. Diversos fatores são conhecidos da literatura que podem estar envolvidos nesta evolução: menores níveis de vitamina D<sup>9</sup>, hiperparatireoidismo mais acentuado<sup>10,11</sup>, acidose metabólica<sup>12</sup>, anemia mais acentuada, hipertensão arterial, entre outros fatores. Contudo, em contraste com pacientes adultos, ainda é discutível o papel das dislipidemias na patogênese da doença cardiovascular (DCV) que acompanha as crianças com DRC.

## ESTRUTURA VASCULAR NA DRC NA INFÂNCIA

Estudo realizado por Oh *et al* em 39 pacientes (19-39 anos)<sup>13</sup>, com DRC estágio 5 iniciada na infância, constatou que calcificação de artérias coronárias estava presente em 92% e espessura íntima-média era significativamente maior do que controles pareados. Também comprovaram que a relação da espessura mediointimal de artéria carótida se correlaciona à proporção de dose de diálise cumulativa e com o produto cálcio × fósforo no estudo<sup>13</sup>. Anormalidades vasculares em crianças desenvolvem-se em paralelo às anormalidades cardíacas precocemente no curso da DRC e tornam-se mais graves com a piora da função renal. A arteriopatia da carótida está presente em crianças mesmo após o transplante renal bem-sucedido e associa-se à hipertensão<sup>14</sup>.

Na infância, a calcificação vascular é um processo altamente regulado e mediado por células com vários promotores e inibidores da calcificação<sup>15</sup>. O distúrbio mineral ósseo e a calcificação vascular ectópica são fatores de risco independentes para DCV nesta faixa etária. A identificação precoce e adequada da gestão dos fatores de risco específicos da DCV devem começar desde as fases iniciais da DRC<sup>15</sup>.

A caracterização anatomopatológica de lesão CV típica da DRC na infância é a calcificação da túnica média arterial<sup>15,16</sup> (esclerose de Mönckeberg). A calcificação ocorre em camadas, como na média, sem envolvi-

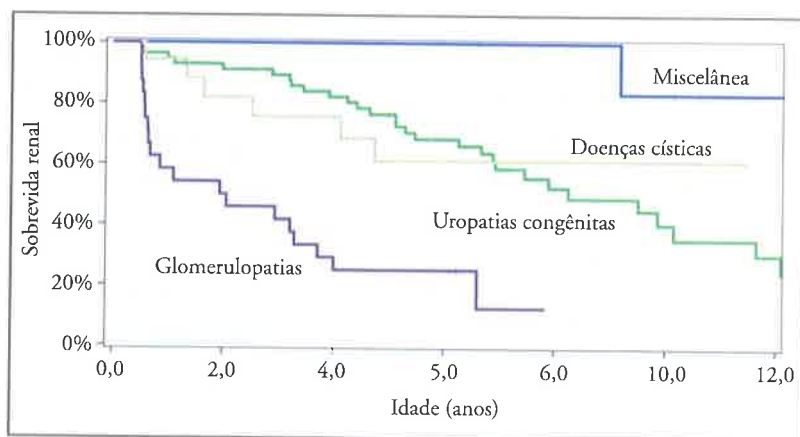


Figura 80.1 – Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier) renal conforme a etiologia da DRC em crianças e adolescentes a partir de sua admissão na Unidade de Nefrologia Pediátrica da UFGM<sup>7</sup> (adaptado, com permissão)<sup>8</sup>.

mento da íntima (o que era antes assumido como um processo degenerativo em células mortas). Atualmente, sabe-se que é um processo altamente regulado, com promotores e inibidores da calcificação. Com papel fundamental neste processo destacam-se as células musculares lisas vasculares. Além dessa lesão, os pacientes com DRC também podem apresentar calcificação da íntima e formação de placas de ateroma, semelhantes às observadas em pacientes adultos.

### LESÃO MEDIOINTIMAL

Geralmente a lesão intimal é um processo desigual, descontínuo, envolvendo macrófagos inflamatórios, células musculares lisas vasculares, regiões ricas em lipídios (com posterior formação de placa aterosclerótica). A calcificação mediointimal e podem coexistir, mas pelo menos em crianças pequenas e nas fases iniciais da DRC a calcificação medial predomina<sup>15,16</sup>. É importante salientar que o local anatômico da calcificação na parede do vaso determina a natureza de suas manifestações clínicas. A calcificação intimal está associada com maior mortalidade cardiovascular do que a calcificação de túnica média. Os principais fatores de risco para a calcificação vascular observada na DRC na infância estão representados no quadro 80.1.

Pacientes em diálise também podem desenvolver formas distintas de calcificação: medial dos vasos cutâneos (arteriopatía urêmica calcificante) e calcificação dos folhetos de valvas cardíacas.

As alterações da vitamina D e os níveis de cálcio e fósforo se inter-relacionam na DRC de modo precoce. Em estudo conduzido por Levin *et al*<sup>17</sup>, 20% dos indivíduos com ritmo de filtração glomerular estimado (RFG<sub>e</sub>) entre 60 e 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e 60% com RFG<sub>e</sub> entre 30 e 40 mL/min /1,73 m<sup>2</sup> tinham paratormônio (PTH) elevado e baixos níveis de 1,25(OH)<sub>2</sub>-D. Cálcio e/ou fósforo estavam normais até que os níveis de RFG<sub>e</sub> fossem < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### PAPEL DA HIPERFOSEATEMIA E DO FGF-23

O fósforo (P) é filtrado no glomérulo e reabsorvido nos túbulos proximais (85% do fosfato filtrado é reabsorvido). Como mecanismo de compensação nas fases iniciais da DRC, o aumento precoce do FGF-23 mantém os níveis de P próximos aos valores normais. O fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23) pertence a uma categoria de moléculas denominadas fosfatôninas, hormônios que regulam a excreção de fósforo. São produzidas quase que exclusivamente em osteócitos e células de linhagem óssea, mas encontradas também no coração, fígado, tireoide/paratireoide, intestino e musculatura esquelética. Possui como ações principais a inibição da reabsorção de fósforo e, portanto, aumentar sua excreção; a inibição a 1 $\alpha$ -hidroxilase, reduzindo a conversão da 25-hidroxivitamina D a 1,25 di-hidroxivitamina D, estimulação da 24-hidroxilase levando à degradação de vitamina D e inibição da secreção de PTH<sup>18,19</sup>.

Com a progressão, a produção e liberação progressivamente maior de FGF-23 (mesmo em níveis normais de PTH) induzem à resistência e retenção de P, o que, por fim, estimula secreção de PTH. O fosfato é preditor independente de mortalidade na DRC. Esta relação foi primeiramente demonstrada em adultos em hemodiálise (HD): com níveis séricos de fosfato superiores a 5,6 mg/dL (= 1,8 mmol/L), o risco de mortalidade aumentou 6% para cada 1 mg/dL (= 0,3 mmol/L) de aumento do fosfato sérico<sup>20</sup>. Estudos pediátricos também mostraram influência de níveis elevados de fosfato sobre IMTc (espessura íntima-média de carótida), rigidez vascular, calcificação coronariana (CAC) e massa ventricular esquerda. A vitamina D possui relação bimodal com cIMT e CAC (ou seja, maior associação tanto com níveis muito baixos quanto muito altos). Baixos níveis de vitamina D e níveis elevados de FGF-23 têm sido associados com a hipertrofia ventricular esquerda (HVE)<sup>18</sup>.

Quadro 80.1 – Fatores pró-calcificação vascular e inibidores de calcificação vascular na doença renal crônica da infância e adolescência.

Fatores pró-calcificação vascular		Inibidores de calcificação
Fatores relacionados à doença	Fatores relacionados ao tratamento	↓ de fetuína-A
Elevada dose acumulativa de diálise	Doses elevadas de vitamina D	↓ de osteoprotegerina
Aumento de cálcio e fósforo	Ingestão elevada de quelantes de fósforo à base de cálcio	↑ de proteína Gla de matriz subcarboxilada
Hiperparatireoidismo	Teor elevado de cálcio do dialisato	↓ de pirofosfato
Hipertensão arterial	Warfarina	
Oxidação de lipídios	Produtos finais de glicação avançada	
Inflamação		
Anemia		
Obesidade		

Além da DRC propriamente dita, a diálise induz a alterações vasculares. A diálise crônica induz à formação de neointima, morte celular por apoptose, desarranjo da arquitetura vascular, depósito de proteína de matriz Gla subcarboxilada, depósito de fetuína-A, transformação ósteo/condrocítica e, por fim, calcificação vascular evidente<sup>21</sup>.

Outros fatores de risco considerados tradicionais para a DCV na DRC também são observados na infância. A hipertensão está presente em até 50% de todas as crianças (mesmo no início da DRC), aumentando para 50-75% na DRC estágio 5 e 50-87% em receptores de transplante<sup>22</sup>. A dislipidemia<sup>23,24</sup>, a resistência à insulina<sup>25</sup>, o aumento de lipoproteína (a)<sup>26</sup> também são prevalentes em crianças e adolescentes com DRC e a presença simultânea de vários fatores de risco CV é comum<sup>27</sup>.

Entre 191 aferições de lipídios de 35 crianças e adolescentes portadores de DRC em tratamento conservador avaliados regularmente na UNP-UFGM (avaliação preliminar), 79 crianças tiveram nível de colesterol total acima de 200mg/dL (41,3%) e 74 apresentaram triglicérides acima de 130mg/dL (38,7%).

## ETIOPATOGENESE DAS DISLIPIDEMIAS NA DRC NA INFÂNCIA

A definição de dislipidemia na infância difere das em adultos. Em crianças, hiperlipidemia é definida como níveis acima do percentil 95 para idade e gênero. Os dados atualmente mais utilizados são os do *Lipid Research Clinics Program* do *National Institutes of Health* (NIH), publicados em 1980 e encontrados nas diretrizes do K/DOQI de 2003 para o manuseio das dislipidemias na DRC<sup>29</sup>. Avaliação mais recente foi publicada pelo Comitê de Nutrição da Academia Americana de Pediatria<sup>30</sup>, mas não há diferença substancial entre seus limites. Para adolescentes em DRC estágio 5 e nível de LDL-c  $\geq$  130mg/dL, K/DOQI recomenda tratamento para reduzir o LDL-c a menos de 130mg/dL. Se o LDL-c for  $<$  130mg/dL, triglicérides em jejum  $\geq$  200mg/dL e colesterol não HDL (colesterol total menos HDL-c)  $\geq$  160mg/dL, o tratamento deve visar reduzir o colesterol não HDL a menos de 160mg/dL. Todas crianças com dislipidemia devem seguir recomendações para mudanças do estilo de vida, que inclui modificação da dieta com redução de ingestão de gorduras saturadas e aumento da ingestão de fibras, bem como atividade física moderada. Adolescentes devem evitar o fumo. O nefrologista pediátrico deve abordar estes aspectos de modo multi e interdisciplinar, juntamente com nutricionista, equipe de enfermagem, psicóloga e assistente social.

Na UNP-UFGM, esta abordagem é feita com equipe multidisciplinar, o que potencializa a capacidade de retardar a progressão da DRC e permite modificar ao longo do tempo os fatores de risco para a progressão da doença. Caso o LDL-c for  $\geq$  160mg/dL e o colesterol não HDL  $\geq$  190mg/dL, a terapia com estatinas é recomendada em maiores de 10 anos.

Incluídas como fator de risco CV tradicional, as dislipidemias na DRC na infância possuem os seguintes mecanismos fisiopatológicos<sup>23,24,26</sup>:

- diminuição da lipase lipoproteica (LLP);
- redução da atividade da LCAT (lecitino-aminotransferase);
- maior síntese de lipoproteínas por parte do fígado, em resposta aos níveis menores de albumina, por meio de mecanismo de contrarregulação.

Outro fator de risco tradicional para a DCV na DRC é a hipertensão arterial. Tradicionalmente, recomenda-se que os níveis de pressão arterial (PA) permaneçam abaixo do percentil 90 para gênero e idade. Contudo, o estudo denominado ESCAPE<sup>31</sup> mostrou que níveis pressóricos mais baixos (abaixo do percentil 50 para idade e altura) influenciam positivamente o retardo da progressão da DRC em crianças e adolescentes, sugerindo que a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona deve ser conduzido de modo mais agressivo na DRC na infância. Cuidados devem ser tomados obviamente com efeitos colaterais, como hipercalemia e redução abrupta o ritmo de filtração glomerular. A ação de inibidores de enzima de conversão de angiotensina ou receptores de angiotensina podem influenciar inclusive a regressão de eventual hipertrofia ventricular esquerda.

## CONCLUSÕES

Os fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular em crianças e adolescentes portadores de doença renal crônica podem ser classificados em tradicionais e não tradicionais. O pronto reconhecimento e intervenção sobre estes fatores permitem retardar a progressão da DCV, que está relacionada com elevado grau de morbidade e mortalidade nessa faixa etária, mas principalmente em adultos jovens cuja DRC se iniciou na infância. Apesar da elevada prevalência de fatores considerados tradicionais para DCV, como hipertensão arterial e dislipidemia, indícios apontam os distúrbios do metabolismo do cálcio e fósforo como os que mais se correlacionam com a vasculopatia observada em crianças com DRC, que envolve predominantemente calcificação da túnica média das artérias. O nefrologista deve ficar atento para a pronta intervenção sobre estes distúrbios para retardar o aparecimento e progressão da DCV nas crianças e adolescentes com DRC.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kavey R-E W, Allada V, Daniels SR *et al.* Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients. *Circulation* 2006; 114: 2710-2738.
2. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1999-2009.
3. U.S. renal data system, 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, Bethesda, MD, 2005.



4. Nogueira PCK, Feltran LS, Camargo MF *et al.* Prevalência estimada da doença renal crônica terminal em crianças no Estado de São Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57: 443-449.
5. Parekh C, Wolfe PF K. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002; 141: 191-197.
6. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2654-2662.
7. Mitsnefes MM. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 27-39.
8. Soares CMBM, Diniz JSS, Lima EM *et al.* Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a pre-dialysis interdisciplinary program. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2039-2046.
9. Querfeld U, Mak RH. Vitamin D deficiency and toxicity in chronic kidney disease: in search of the therapeutic window. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2413-2430.
10. Rees L. What parathyroid hormone levels should we aim for in children with stage 5 chronic kidney disease; what is the evidence? *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 179-184.
11. Hruska K, Mathew S, Lund R *et al.* Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: does phosphate qualify? *Kidney Int Suppl* 2011; 121: S9-S13.
12. Kraut JA, Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 19-28.
13. Oh J, Wünsch R, Turzer M *et al.* Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106: 100-105.
14. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J *et al.* Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2796-2803.
15. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 213-216.
16. Neven E, D'Haese PC. Vascular calcification in chronic renal failure: what have we learned from animal studies? *Circ Res* 2011; 108: 249-264.
17. Levin A, Bakris GL, Molitch M *et al.* Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-38.
18. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2009; 114: S34-S42.
19. Moorthi RN, Moe SM. CKD—Mineral and bone disorder: core curriculum. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 1022-1036.
20. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-617.
21. Shroff RC, McNair R, Figg N. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation* 2008; 118: 1748-1757.
22. Mitsnefes M, Ho P-H, Mcenery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2618-2622.
23. Saland JM, Pierce CB, Mitsnefes MM *et al.* Dyslipidemia in children with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78: 1154-1163.
24. Vaziri ND. Causes of dysregulation of lipid metabolism in chronic renal failure. *Semin Dial* 2010; 22: 644-651.
25. Mak R. Insulin and its role in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 355-362.
26. Saland JM, Ginsberg HN. Lipoprotein metabolism in chronic renal insufficiency. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1095-1112.
27. Wilson AC, Schneider MF, Cox C *et al.* Prevalence and correlates of multiple cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2759-2765.
28. Deans KA, Dominiczak MH. Hyperlipidaemia and cardiovascular disease: apolipoprotein measurements and metabolic syndrome as predictors of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 624-626.
29. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. Disponível em 20/12/2011 no site [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_lipids/ii.atm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_lipids/ii.atm)
30. Daniels SR, Greer FR and the Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122: 198-208.
31. The ESCAPE Trial Group. Strict blood-pPressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 361: 1639-1650.

## INSUFICIÊNCIA RENAL NA INFÂNCIA: PODEMOS MELHORAR O PROGNÓSTICO?

Tatiana Ferreira dos Santos  
Marcella Rios de Moura  
Maria Cristina de Andrade



### INTRODUÇÃO

Em pacientes gravemente enfermos, muitos são os fatores que podem levar ao comprometimento da função renal. Alterações no balanço hidreletrolítico resultantes do excesso de volume associado a diminuição do débito urinário, hipoperfusão renal seguida de hipóxia com consequente queda do ritmo de filtração glomerular e aumento das escórias nitrogenadas são mecanismos compensatórios acionados pelo organismo na tentativa da manutenção da homeostase. Todavia, com a permanência dos estados inflamatórios sistêmicos decorrentes da doença desencadeante (na maioria das vezes, sepse), a lesão renal aguda (LRA) se instala. Em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, é uma complicação comum e fator importante de aumento no risco de mortalidade, considerado inclusive fator de risco independente para tal<sup>1-3</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA

Apesar de a exata incidência e prevalência da LRA na infância não estar definida, uma revisão retrospectiva realizada na Inglaterra estimou incidência anual para LRA em crianças de 0,8 por 100.000 habitantes, aproximadamente um quinto do estimado para os adultos<sup>4</sup>. Outra revisão retrospectiva realizada nos Estados Unidos mostrou que um terço dos pacientes pediátricos internados, mas não gravemente enfermos, desenvolveu LRA pelos critérios do pRIFLE, sendo os principais fatores de risco: as internações prolongadas e a exposição do paciente a drogas nefrotóxicas<sup>5</sup>.

Basu *et al.*, em uma revisão retrospectiva da literatura dos últimos 10 anos, constataram que, usando o

pRIFLE, aproximadamente 50% dos pacientes pediátricos estudados apresentaram algum grau de lesão renal no início de sua internação (média de tempo  $3,3 \pm 3,1$  dias)<sup>2,6</sup>. Em outro estudo com quase 4.000 crianças gravemente doentes, a LRA levou ao aumento da mortalidade e prolongou o tempo de cuidados intensivos em quatro vezes<sup>7</sup>.

Analisando esses dados, podemos observar que, apesar dos avanços no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da LRA, bem como no tratamento desta doença, ocorridos nos últimos 50 anos, os índices de mortalidade de pacientes com LRA ainda continuam excessivamente elevados (em torno de 50%)<sup>8</sup>.

### PATOGÊNESE E ETIOLOGIA

A lista de causas de LRA é longa (Quadro 81.1), no entanto a verdadeira etiologia é provavelmente multifatorial, relacionada a uma combinação de fatores, tais como isquemia e reperfusão, alteração na regulação da circulação renal, estresse oxidativo, entre outros. O rim, como órgão de controle da homeostase, interfere no balanço hídrico, regulação eletrolítica, equilíbrio ácido-básico, eritropoiese, regulação do metabolismo da glicose normal e, com a instalação da LRA, todos esses mecanismos podem alterar-se<sup>2,9</sup>.

As causas de LRA podem estar relacionadas com alterações funcionais ou estruturais causadas no rim afetado pela doença em curso, e que, de maneira geral, podem acometer os vasos renais, os glomérulos, os túbulos renais ou o trato urinário. Qualquer uma dessas alterações pode causar doença renal, didaticamente classificadas em pré-renal, renal ou pós-renal<sup>4</sup>.

**Quadro 81.1** – Classificação e etiologia da lesão renal aguda em pacientes pediátricos.

Classificação	Etiologia
Pré-renal	Depleção volume intravascular
Renal	Necrose tubular aguda Alterações hipóxico-isquêmicas Sepses Disfunção de múltiplos órgãos Nefrite intersticial idiopática ou induzida por drogas Síndrome de lise tumoral Glomerulonefrite Trombose vascular Necrose cortical Síndrome hemolítico-urêmica Hipoplasia ou displasia cortical
Pós-renal	Uropatias obstrutivas Obstrução de rim único

Modificado de Basu *et al*.<sup>2</sup>.

A LRA pré-renal resulta de resposta fisiológica à hipoperfusão gerada por, entre outras causas, alterações na pressão arterial, depleção de volume devido a perdas sanguíneas (cirurgias, sangramentos), perdas urinárias (diuréticos, *diabetes insipidus*), perdas cutâneas (queimaduras) ou até mesmo por redução do volume circulante efetivo (insuficiência cardíaca, choque). O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina em pacientes com estenose de artéria renal bilateral ou estenose em rim único, portadores de doença renal policística ou nefrosclerose intrarrenal também podem desenvolver LRA pré-renal. Geralmente ela é revertida quando os fatores causadores da hipoperfusão são corrigidos, caso contrário pode-se desenvolver necrose tubular aguda isquêmica.

A LRA renal é causada por fatores intrínsecos ao rim e pode ser classificada de acordo com o local afetado: vasos, glomérulos, túbulos, interstício. Causas vasculares incluem trombose, síndrome hemolítico-urêmica, hipertensão maligna e vasculites. A principal causa de LRA glomerular na infância é a glomerulonefrite aguda, principalmente a pós-infecciosa. A causa mais comum de dano tubular é isquêmica ou tóxica (uso de aminoglicosídeos, anfotericina B, antineoplásicos e agentes de contraste). Em crianças, a nefrite intersticial aguda está muito relacionada com o uso de medicamentos.

A LRA pós-renal pode ser secundária a uropatias obstrutivas (ureteral ou uretral, como a válvula de uretra posterior, causa mais frequente de lesão renal pós-renal em recém-nascidos), fatores intraluminais (cálculo renal bilateral, neoplasia de bexiga), fatores extraluminais (tumor colorretal, fibrose retroperitoneal). Obstrução intratubular também pode ocorrer e ser consequência da precipitação de cristais de ácido úrico, de oxalato de cálcio, de aciclovir ou de sulfonamida.

## CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Com, pelo menos, 30 diferentes definições de insuficiência renal aguda relatadas na literatura, a tentativa de comparar ou mesmo de generalizar dados para melhorar o entendimento dessa doença, mesmo no adulto, era um grande desafio. Para tal, foi proposta em 2004 uma classificação que utiliza o critério do ritmo de filtração glomerular ou acréscimo nos níveis da creatinina sérica a partir dos níveis basais do paciente e o critério do débito urinário para definir três níveis crescentes de disfunção renal: Risco (*Risk*), Lesão (*Injury*) e Insuficiência (*Failure*), além de dois critérios clínicos evolutivos: Perda (*Lost*) da função renal e Fase Final (*End*) da doença renal, resultando nos critérios RIFLE<sup>10</sup> (Tabela 81.1).

Com isso, é possível diagnosticar a LRA e classificá-la quanto à gravidade, monitorar a progressão da lesão e estimar o prognóstico do paciente quanto à mortalidade<sup>10</sup>.

Mais recentemente, o *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) propôs mudanças para aumentar a sensibilidade dos critérios RIFLE, nos quais pequenas variações da creatinina sérica ( $\leq 0,3\text{mg/dL}$  do valor basal) de forma abrupta (em menos de 48 horas) definam a presença de LRA e identifiquem pacientes no estágio 1 (equivalente ao Risco-RIFLE), estágio 2 (equivalente a Lesão-RIFLE) e estágio 3 (equivalente à Insuficiência-RIFLE), de gravidade crescente de disfunção renal. Qualquer paciente recebendo terapia renal substitutiva deve ser classificado como estágio 3 pelos critérios AKIN<sup>11,12</sup> (Tabela 81.1).

Os critérios de RIFLE também foram analisados e modificados por Akcan-Arikan *et al* para desenvolver uma versão do RIFLE para pacientes pediátricos (pRIFLE) (Tabela 81.1). Estes critérios são baseados na redução do *clearance* de creatinina estimado pela fórmula de Schwartz<sup>13</sup> (Tabela 81.2) e na variação do débito urinário em relação ao peso corporal.

Esses autores demonstraram que 82% dos pacientes em unidades de terapia intensiva estudados apresentavam algum grau de LRA, sendo que 48% na categoria risco, 26% na categoria lesão e 25% na categoria insuficiência. Aqueles que se encontravam na categoria lesão e insuficiência apresentavam risco de óbito duas vezes maior em relação aos da categoria risco ou dos sem lesão renal aguda<sup>6</sup>.

## NOVOS BIOMARCADORES

A despeito de todas as classificações aqui citadas, a LRA é uma situação na qual a produção de escórias nitrogenadas excede a taxa de excreção renal, pela queda da taxa de filtração glomerular. Logo, a concentração sérica das escórias nitrogenadas, principalmente da creatinina, que é seu principal marcador pelos critérios atualmente aceitos, altera-se tardiamente, já que 10 a 40% do seu valor sérico é depurado pela secreção tubular, o que mascara a redução inicial do ritmo de filtração glomerular e retarda o diagnóstico da LRA, bem como o início de seu tratamento.

Além disso, seus níveis séricos dependem da massa muscular, do volume de líquido corporal total, da função



Tabela 81.1 – Critérios usados para o diagnóstico de lesão renal aguda.

Esquema	Estágio	Creatinina	Débito urinário
RIFLE	R	$\uparrow \geq 1,5$ vez ou $\downarrow$ RFG $\geq 25\%$	< 0,5mL/kg/h em 6h
	I	$\uparrow \geq 2$ vezes ou $\downarrow$ RFG $\geq 50\%$	< 0,5mL/kg/h em 12h
	F	$\uparrow \geq 3$ vezes ou creatinina sérica > 350 $\mu$ mol/L	< 0,3mL/kg/h em 24h Anúria por 12h
	L	Falência renal > 4 semanas	
	E	Falência renal > 3 meses	
pRIFLE	R	$\downarrow$ clearance estimado $\geq 25\%$	< 0,5mL/kg/h em 8h
	I	$\downarrow$ clearance estimado $\geq 50\%$	< 0,5mL/kg/h em 16h
	F	$\downarrow$ clearance estimado $\geq 75\%$ ou clearance estimado < 35mL/min/1,73m <sup>2</sup>	< 0,3mL/kg/h em 24h Anúria por 12h
	L	Falência renal > 4 semanas	
	E	Falência renal > 3 meses	
AKIN	1	$\uparrow \geq 0,3$ mg/dL ou $\uparrow 150-200\%$ do basal	< 0,5mL/kg/h em 6h
	2	$\uparrow 200-300\%$ do basal	< 0,5mL/kg/h em 12h
	3	$\uparrow > 300\%$ do basal ou $\geq 4$ mg/dL com aumento $\uparrow 0,5$ mg/dL	< 0,3mL/kg/h em 24h Anúria por 12h

RIFLE = Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage; AKIN = Acute Kidney Network; RFG = ritmo de filtração glomerular. Modificado de Basu *et al.*

Tabela 81.2 – Fórmula para cálculo do clearance de creatinina estimado.

Equação	Fórmula	Observação
Schwartz	RFG = (K × estatura em cm)/ creatinina sérica em mg/dL	Valores de K: RNPT < 1 ano – 0,33 RNT < 1 ano – 0,45 2-12 anos – 0,55 $\geq 13$ anos ♀ – 0,55 $\geq 13$ anos ♂ – 0,7

RFG = ritmo de filtração glomerular.  
Modificado de Basu *et al.*

hepática responsável pela sua geração, do uso de alguns medicamentos que alteram sua secreção tubular (cimetidina, trimetoprima, ácido acetilsalicílico), bem como medicamentos, como as cefalosporinas, que alteram a sensibilidade do método utilizado para sua dosagem.

Por isso, encontrar novos biomarcadores de LRA altamente sensíveis e específicos, que permitam um diagnóstico rápido e confiável, proporcionando início precoce da terapêutica, assim como a troponina o faz no infarto agudo do miocárdio, tem sido objeto de muitas pesquisas<sup>14</sup>.

Nesse contexto é que os estudos sobre a cistatina C se desenvolveram. A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular produzida por todas as células nucleadas de forma constante e funciona como um potente inibidor de proteínases de cisteína com ampla distribuição em fluidos biológicos. Estudos indicam que sua eliminação se dá exclusivamente pela filtração glomerular, sendo que a cistatina C filtrada é quase totalmente reabsorvida e

completamente catabolizada pelas células proximais tubulares. Logo ela funciona como marcador mais sensível da função renal, podendo elevar-se mais precocemente do que a creatinina, sendo sua detecção na urina ferramenta para o diagnóstico de LRA<sup>15,16</sup>.

O KIM-1 (*kidney injury molecule-1*) e a interleucina-18 estão associados com isquemia renal, assim como o NGAL<sup>9</sup>. O NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) é uma proteína da família das lipocalinas, expressa por neutrófilos e células epiteliais, incluindo as do túbulo proximal. Ele seria detectado em uma amostra de urina nas primeiras 2 horas após evento isquêmico e exibiria níveis elevados de acordo com o tempo de isquemia<sup>17</sup>. Ele também estaria aumentado na urina de pacientes que sofreram lesão tubular por toxicidade por cisplatina<sup>18</sup>. Até agora, o NGAL tem sido investigado em uma série de cenários clínicos de LRA, no entanto os estudos ainda não são conclusivos quanto sua precisão, já que sua geração extrarrenal em resposta

a um estresse sistêmico pode aumentar a excreção urinária do NGAL na ausência de LRA, todavia o que se espera é que ele possa ser um preditor útil e precoce de LRA na urina ou no plasma<sup>19,20</sup>.

## MANEJO DO PACIENTE GRAVEMENTE ENFERMO

Após a constatação de que o paciente apresenta LRA, alguns cuidados são muito importantes para o sucesso do seu tratamento. Em geral, promover a manutenção do equilíbrio de fluidos e eletrólitos, oferecer suporte nutricional adequado, prevenir complicações associadas e tratar vigorosamente as causas que levaram à LRA auxiliam no manejo deste paciente.

Nos serviços onde existirem essa especialidade, o nefrologista pediátrico deve ser acionado para definir a condução do caso, em conjunto com a equipe da unidade de terapia intensiva.

## MANUTENÇÃO DO EQUILÍBRIO HÍDRICO

Quanto ao equilíbrio dos fluidos corporais, não existe consenso sob seu manejo. Na tentativa de tratar a hipoperfusão, muitos pacientes recebem doses altas de fluidos para atingirem pressão venosa central e pressão arterial média de alvos que resultam em sobrecarga total de água<sup>21</sup>. Com base na causa subjacente, comorbidades e terapias anteriores devemos analisar se o paciente apresenta LRA hipovolêmica, euvolêmica ou hipervolêmica.

Pacientes com história de perdas de líquidos (sangramentos, poliúria, queimados) habitualmente estão hipovolêmicos e necessitam de reposição de líquidos por via intravenosa na tentativa de se evitar a hipoperfusão renal. Em nosso Serviço, os fluidos usados são soluções cristaloides, (soro fisiológico – 20mL/kg) administrados durante 20 a 30 minutos, que podem ser repetidos. Se o paciente apresentar oligúria ou alteração da função renal, sem resposta ao volume ofertado, monitorização invasiva e uso de drogas vasoativas podem ser necessários.

Já pacientes em anasarca e hipertensos necessitam de restrição hídrica e de remoção de líquidos. Em nosso Serviço, usamos de maneira criteriosa os diuréticos de alça (furosemida – 2 a 6mg/kg/dia) para tentar converter uma LRA oligúrica em não oligúrica, todavia, caso não haja resposta satisfatória, estes medicamentos não devem ser mantidos pelo risco de piora da função renal. Embora doses baixas de dopamina e manitol também já tenham sido utilizadas com esta indicação, seus benefícios não são comprovados e esses agentes não são recomendados. Em casos refratários ao uso dos diuréticos, a terapia renal substitutiva deve ser iniciada (diálise peritoneal ou hemodiálise).

Estando o paciente euvolêmico, é importante promover a manutenção da oferta de líquidos adequada, observando a diurese e outras perdas e a quantidade de líquidos ofertados para administração dos medicamentos e dieta enteral ou parenteral. Quando for necessário es-

tabelecer restrição hídrica, usamos em nosso Serviço o volume de 400mL/m<sup>2</sup> de superfície corporal somado à diurese do dia anterior.

## DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS

### Hiponatremia

A hiponatremia é comum na LRA, principalmente nos pacientes hipervolêmicos, por excesso de água livre, e nos pacientes poliúricos, por aumento da perda de sódio urinário. A maioria dos casos é assintomática, todavia em pacientes com letargia, encefalopatia ou convulsões ou em casos de hiponatremia grave ( $Na < 120mEq/L$ ) é necessária a correção lenta (mínimo de 2 horas) para 125mEq/L com cloreto de sódio hipertônico a 3% usando a fórmula:  $Na = (Na \text{ esperado} - Na \text{ encontrado}) \times \text{peso} \times 0,6$ .

A hipernatremia é menos frequente e geralmente decorre da oferta excessiva de sódio, nas formas de bicarbonato de sódio ou mesmo cloreto de sódio<sup>22,23</sup>.

### Hipercalemia

A hipercalemia pode ser assintomática ou grave o suficiente para constituir uma emergência médica. O gradiente de potássio através da membrana celular é o principal determinante do seu potencial de repouso, que é a base para o potencial de ação, essencial para a função neuronal e muscular. Como há aumento extracelular dos níveis de potássio na LRA, o gradiente de potencial da membrana é afetado, resultando em sinais clínicos de fraqueza muscular e arritmias cardíacas. Achados eletrocardiográficos associados à hipercalemia consistem de ondas T apiculadas, ondas P achatadas, aumento do intervalo PR e alargamento do QRS. Fibrilação ventricular, bradicardia ou taquicardia supraventricular também podem ocorrer<sup>22-24</sup>.

Embora os sintomas graves de hipercalemia geralmente não ocorram até que a concentração de potássio no plasma seja superior a 7,0mEq/L (a menos que o aumento tenha sido muito rápido), variações podem ocorrer<sup>24</sup>.

Em nosso Serviço, habitualmente utilizamos as seguintes medidas, dependendo das repercussões eletrocardiográficas da hipercalemia:

1. Estabilização da membrana cardíaca com o cálcio por via intravenosa (solução de gluconato de cálcio a 10% na dose de 1 a 2mL/kg por via intravenosa durante 2 horas).
2. Promoção do movimento de potássio do fluido extracelular para dentro das células por meio de três diferentes terapias:
  - a) Administração de glicose por via intravenosa e insulina (0,5 a 1g/kg de glicose em 30 minutos e 0,1 unidade/kg de insulina por via intravenosa ou subcutânea).
  - b) Administração de bicarbonato de sódio por via intravenosa (em uma dose de 1 a 2mEq/kg em 30 a 60 minutos).

- c) Administração de beta-agonistas, tais como salbutamol ou fenoterol, via nebulização. O salbutamol pode ser administrado por via intravenosa, mas nebulização é a via de tratamento preferida em nosso Serviço.

Estas medidas permitem apenas diminuição transitória da concentração de potássio no plasma, logo instaurar terapia adicional é necessário para remover o potássio do organismo. Assim, o uso de uma resina de troca iônica pode ser utilizado para efetuar a eliminação do potássio, na dose de 1g/kg por via oral ou retal. Diuréticos de alça também podem ser administrados a pacientes que ainda apresentem diurese residual. Terapia renal substitutiva deve ser considerada se essas medidas não forem efetivas.

Em todos os pacientes com LRA, o potássio deve ser retirado de todas as soluções intravenosas, e os pacientes devem receber dieta hipocalêmica até que sua função renal tenha sido restaurada.

### Hiperfosfatemia e hipocalcemia

A hiperfosfatemia e a hipocalcemia são frequentes em pacientes com LRA. O excesso de fosfato deve-se à diminuição da excreção tubular e pode predispor a hiperparatireoidismo secundário, hipocalcemia e aumentar o risco de calcificações extraesqueléticas, principalmente se o produto cálcio/fósforo for maior que 70. Hiperfosfatemia leve responde à restrição dietética de fósforo. Nos casos em que a hiperfosfatemia for significativa e o paciente receber dieta enteral, os quelantes de fósforo devem ser utilizados. Em nosso Serviço, usamos o carbonato de cálcio, preferencialmente em solução a 20%, na dose de 30 a 50mg/kg/dia<sup>25</sup>. Pacientes com LRA não oligúrica recebendo nutrição parenteral com alto teor de carboidrato e pacientes com alcalose respiratória aguda podem cursar com hipofosfatemia. Níveis menores que 1,0 a 1,5mg/dL devem ser corrigidos por via intravenosa (fosfato monoácido de potássio a 25% na dose de 1 a 2mmol/kg/dia).

A hipocalcemia na LRA é decorrente de vários fatores que incluem hiperfosfatemia, hipoalbuminemia, hipovitaminose D (forma ativa) e resistência periférica à ação do calcemiente do paratormônio<sup>25</sup>. Se há hipocalcemia sintomática, deve-se administrar cálcio por via intravenosa lentamente (10 a 20mg/kg em 10 a 20 minutos a cada 4 horas) sob monitorização cardíaca e, após este procedimento, deve-se manter dose de 50 a 100mg/kg/dia. Se a resposta não for adequada, verificar os níveis de magnésio. Se houver hipomagnesemia, deve-se corrigi-la primeiro<sup>25</sup>.

### Distúrbios acidobásicos

Em crianças com LRA, não só a excreção de ácido é prejudicada pela redução da reabsorção tubular de bicarbonato, mas também a produção de ácido é aumentada, a depender da doença desencadeante do processo, levando à acidose metabólica, em geral com ânion *gap* aumentado<sup>24</sup>.

A tentativa de compensação respiratória fornece alguma correção da acidose e em alguns casos pode ser suficiente. A administração de bicarbonato de sódio deve ser feita apenas em situações em que a compensação respiratória máxima é inadequada ou a acidose está contribuindo para a hipercalemia<sup>23</sup>.

Em casos de choque grave ou acidose refratária, infecções graves ou outros estados de hipermetabolismo, a suplementação de bicarbonato pode ser necessária para corrigir e manter o pH acima de 7,2, até que a doença subjacente seja controlada. Pacientes com níveis séricos de bicarbonato que estão acima de 14mEq/L ou com pH arterial maior que 7,2 usualmente não necessitam de intervenção.

Em nosso Serviço, habitualmente iniciamos a reposição com a dose de 1mEq/kg de bicarbonato de sódio por via intravenosa em 1 hora, com monitorização frequente da gasometria arterial. Embora a administração de bicarbonato de sódio por via oral ou parenteral pode proporcionar benefícios temporários em crianças com hipercalemia concomitante ou compensação respiratória máxima, essa reposição deve ser usada com cautela, pois ela aumenta o volume intravascular e pode diminuir ainda mais o cálcio ionizado, podendo predispor à tetania e até convulsões. Administração contínua de bicarbonato de sódio também pode resultar em hipernatremia e hiperosmolaridade, principalmente no período neonatal. Em casos de acidose refratária, a terapia renal substitutiva pode ser necessária.

### Hipertensão arterial sistêmica

Apesar de a vasoconstrição periférica ser um fator contribuinte, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) na LRA está habitualmente relacionada à sobrecarga hídrica. O grau de elevação da pressão arterial, sua apresentação clínica e sua resposta ao tratamento inicial com diuréticos (nos pacientes hipervolêmicos e não oligúricos) determinarão a escolha da terapia anti-hipertensiva. Casos leves podem ser conduzidos apenas com restrições salina e hídrica.

Em casos de HAS grave ou sintomática, o uso de medicações por via intravenosa é vantajoso, porém deve-se evitar a diminuição rápida dos níveis pressóricos. Em nosso serviço, a droga de escolha é o nitroprussiato de sódio, que não deve ser utilizado além de 72 horas, e após 24 horas de uso é sempre prudente solicitar o nível sérico do tiocianato<sup>23</sup>.

Medicamentos de uso oral são utilizados para pacientes menos graves ou após o controle dos níveis pressóricos com medicação por via intravenosa e com necessidade de transicionar para medicamentos por via oral. Em nosso Serviço, o medicamento de escolha é o bloqueador do canal de cálcio, levando sempre em consideração os níveis séricos de cálcio do paciente.

### Uso de drogas nefrotóxicas

Em pacientes gravemente enfermos, o uso de drogas nefrotóxicas ou citotóxicas, muitas vezes, é inevitável,



todavia evitá-las sempre que possível e atentar para o ajuste de suas doses de acordo com o *clearance* de creatinina é papel importante do médico na prevenção e condução da LRA.

Os aminoglicosídeos, comumente utilizados em unidades de terapia intensiva, causam lesão nefrotóxica, principalmente nas células do túbulo contornado proximal, que levam à necrose celular e às alterações microestruturais do rim<sup>26</sup>. A frequência da dose administrada também pode ser importante. Vários estudos sugerem que dar a dose plena de aminoglicosídeo em dose única diária é eficaz como regime antimicrobiano e menos nefrotóxico do que a administração na posologia convencional, dividida em duas ou três doses diárias<sup>27-31</sup>. O uso de antioxidantes, como vitamina E, vitamina C e N-acetilcisteína, também podem ser utilizados, visto seu potencial na prevenção da nefrotoxicidade por aminoglicosídeos<sup>32</sup>.

A anfotericina B leva a manifestações clínicas que incluem: insuficiência renal por vasoconstrição renal, perdas urinárias de potássio e magnésio com consequente hipocalcemia e hipomagnesemia, acidose metabólica e acidose tubular renal tipo 1 (ou distal) e poliúria devido ao *diabetes insipidus* nefrogênico<sup>33-36</sup>. A probabilidade de LRA por nefrotoxicidade por anfotericina B também é dose-dependente, com o risco de disfunção renal relativamente baixo em doses menores que 0,5mg/kg/dia e uma dose cumulativa menor que 600mg<sup>37-38</sup>. Em um estudo realizado com adultos em 2001, a incidência de nefrotoxicidade moderada a grave foi de 12%, mas aumentou progressivamente a partir de 4% em pacientes sem fatores de risco para 29% naqueles com  $\geq 3$  fatores de risco, tais como uso de outras drogas nefrotóxicas concomitantes, como ciclosporina e aminoglicosídeos, sexo masculino, presença de doença renal crônica e dose diária de anfotericina B<sup>37</sup>. Medidas preventivas, como o uso de formulações lipídicas de anfotericina B e a administração de solução salina, podem proteger a função renal da toxicidade induzida pela anfotericina B, mas não a disfunção tubular acima descrita<sup>33,34</sup>. Além disso, para algumas infecções fúngicas, outros agentes distintos da anfotericina B e menos nefrotóxicos já estão disponíveis.

A indometacina, por inibir as prostaglandinas, causa vasoconstrição renal, retenção de sódio e água, além de exercer efeito *aldosterona-like* no túbulo contornado distal<sup>25</sup>.

A cisplatina é um agente antineoplásico potente, geralmente administrado em combinação com outros agentes quimioterápicos, para o tratamento de um amplo espectro de neoplasias malignas. A nefrotoxicidade induzida pela cisplatina é um efeito colateral conhecido e o uso de solução salina isotônica por via intravenosa para indução de diurese antes e depois da administração de cisplatina está indicado, quando não houver restrição de volume, para a prevenção da LRA por este medicamento.

A ifosfamida é um análogo sintético da ciclofosfamida, usada para tratar o cancro testicular metastático de células germinativas e alguns sarcomas. Nefrotoxi-

dade devido à lesão tubular direta é uma complicação importante da terapia com ifosfamida. A lesão renal manifesta-se por sinais de disfunção tubular, incluindo glicosúria, aminoacidúria, proteinúria tubular, aumento acentuado na excreção da beta-2-microglobulina e, raramente, poliúria devido ao *diabetes insipidus* nefrogênico<sup>39</sup>. Os pacientes podem ter hipofosfatemia devido à diminuição da reabsorção proximal de fosfato, hipocalcemia devido à perda de potássio e acidose metabólica com ânion *gap* normal. Além de disfunção tubular, a ifosfamida pode levar à redução no ritmo de filtração glomerular, principalmente em pacientes com idade inferior a 5 anos e terapia conjunta com cisplatina. Lesão renal clinicamente significativa ocorre, geralmente, com dose total superior a 60g/m<sup>2</sup> de superfície corporal enquanto a nefrotoxicidade grave geralmente ocorre com dose total de 120g/m<sup>2</sup> de superfície corporal. O uso de N-acetilcisteína ou de mesna previamente à aplicação da ifosfamida pode prevenir a lesão renal causada por esse medicamento<sup>40</sup>.

Os contrastes utilizados em alguns exames radiológicos também são nefrotóxicos. A nefropatia por contraste apresenta-se como resultado de combinação sinérgica entre lesão tubular renal por toxicidade do contraste e isquemia medular renal. A injeção do contraste, além do seu efeito tóxico direto sobre o túbulo renal, altera fatores que regulam a hemodinâmica renal como prostaglandinas, óxido nítrico e adenosina, podendo levar à isquemia associada. As medidas de prevenção são baseadas na correção dos fatores que levaram ao seu desenvolvimento, que são: escolha de agentes de contraste menos nefrotóxicos (contrastos de baixa osmolaridade) e uso de doses menores; hidratação vigorosa, quando não houver restrição hídrica; e suspensão temporária de drogas com potencial nefrotóxico no caso de diminuição do ritmo de filtração glomerular<sup>41</sup>. Em nosso Serviço, habitualmente usamos o N-acetilcisteína como nefroprotetor para prevenir nefropatia por contraste com bons resultados.

### Suporte nutricional

Representa um dos pontos-chave no manejo da LRA, principalmente enquanto os métodos de terapia renal substitutiva não estão indicados. A LRA é uma síndrome hipercatabólica que pode resultar em desnutrição<sup>23</sup>. Esse hipercatabolismo é mediado por alterações hormonais que envolvem a liberação de glucagon, catecolaminas e enzimas proteolíticas, além de mediadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral e interleucinas. Sem contar que, se a doença desencadeante da LRA for sepse, o consumo energético do paciente pode aumentar em 20 a 40%, por isso os pacientes necessitam de maior oferta calórica.

O objetivo do suporte nutricional na LRA é a manutenção da oferta calórica adequada, a diminuição do catabolismo proteico e a redução do metabolismo nitrogenado (menor geração de ureia), com oferta cuidadosa de potássio, fósforo e sódio. Sempre que possível, a via de escolha para administração da dieta é a enteral.

Em nosso Serviço, habitualmente, recomendamos oferta proteica de 1 a 2g/kg/dia de proteína de alto valor

biológico (100% das recomendações diárias para idade), oferta calórica de, no mínimo, 120kcal/kg/dia, podendo chegar até 200kcal/kg/dia, procurando balancear a quantidade de carboidratos e lipídios, de maneira que a concentração de lipídios fique em torno de 0,5 a 1,5g/kg/dia. Deve-se suplementar também as vitaminas hidrossolúveis e oligoelementos, principalmente para os pacientes que recebem dieta parenteral.

### Terapia renal substitutiva

As indicações de terapia renal substitutiva em suas diversas modalidades não são absolutas e devem ser individualizadas de acordo com as necessidades do paciente, os recursos do serviço e a experiência do nefrologista pediátrico.

A decisão de iniciar diálise na LRA independe dos níveis específicos de ureia, creatinina, bicarbonato ou potássio. Todos os dados clínicos e laboratoriais devem ser analisados, bem como a etiologia da LRA em questão e sua evolução. De maneira geral, as indicações clássicas de início de terapia renal substitutiva são: sobrecarga hídrica em pacientes com risco de insuficiência cardíaca congestiva, edema agudo de pulmão, hipertensão arterial sistêmica, graves distúrbios eletrolíticos (hipercalcemia, hiponatremia), acidose metabólica de difícil controle e sintomas de intoxicação urêmica.

### PODEMOS MELHORAR O PROGNÓSTICO?

Com os crescentes avanços da medicina, a melhora dos cuidados intensivos, novas técnicas cirúrgicas e novas abordagens terapêuticas, a incidência de LRA tem aumentado, tornando-se um grande desafio tanto para o intensivista quanto para o nefrologista pediátrico.

Recentemente, diversos estudos têm apontado como principais fatores prognósticos, além da etiologia da doença de base, a presença de hipotensão arterial, a necessidade de drogas vasoativas, de ventilação mecânica, de terapia dialítica, além da presença de oligoanúria e de disfunção de múltiplos órgãos<sup>42-45</sup>.

Goldstein *et al*, em um estudo multicêntrico prospectivo e observacional de 157 crianças tratadas com hemodiálise contínua, demonstraram que a gravidade da hipervolemia estava associada com pior prognóstico, independente de outros fatores. Esses autores sugerem que o tratamento dialítico deva ser iniciado precocemente para melhorar o prognóstico da LRA<sup>46</sup>.

Todos esses fatores mostram como o correto manejo do paciente gravemente enfermo é fundamental para o sucesso do tratamento da LRA, porém o diagnóstico tardio e o atraso no início da terapêutica fazem com que a taxa de mortalidade dos pacientes que desenvolvem LRA seja ainda tão elevada.

Determinar quem são os pacientes de risco, aplicar todos os recursos disponíveis na prevenção da LRA e procurar estabelecer o diagnóstico precoce e instituir terapêutica eficaz fazem com que o prognóstico dos pacientes que desenvolvem LRA possa melhorar.

Importante também lembrar que após a lesão aguda, muitas vezes, o rim pode evoluir lenta e progressivamente para estágios da doença renal crônica. Logo é de extrema importância que esses pacientes que sobreviveram a essa situação sejam acompanhados pelo nefrologista pediátrico para a detecção precoce de doença renal crônica e redução da taxa de mortalidade nessa população.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: (4 Suppl): S141-145.
2. Basu RK, Devarajan P, Wong H *et al*. An update and review of acute kidney injury in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: 339-347.
3. 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.
4. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol* 1998; 49: 91-95.
5. Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic medication exposure in noncritically-ill children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 856-863.
6. 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.
7. Schneider J, Khemani R, Grushkin C *et al*. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38: 933-939.
8. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K *et al*. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005; 118: 827-832.
9. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 253-263.
10. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA *et al*. Acute Dialysis Quality Initiative 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.
11. 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.
12. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, 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.
13. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF *et al*. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629-637.
14. Oberbauer R. Biomarkers - A potential route for improved diagnosis and management of ongoing renal damage. *Transplant Proc* 2008; 40: S44-S47.
15. Macdonald J, Marcora S, Jibani M *et al*. GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 712-719.
16. Cordeiro VF, Pinheiro DC, Silva GB Jr *et al*. Comparative study of cystatin C and serum creatinine in the estimative of glomerular filtration rate in children. *Clin Chim Acta* 2008; 391: 46-50.
17. Supavekin S, Zhang W, Kucheralapati R *et al*. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003; 63: 1714-1724.
18. Mishra J, Ma Q, Prada A *et al*. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534-2543.

19. Haase M, Bellomo R, Devarajan P *et al*. NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1012-1024.
20. Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Informa UK* 2011; 16(Suppl 1): S22-S30.
21. Rivers E, Nguyen B, Havstad S *et al*. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
22. Bresolin NL, Andrade OVB. Aspectos clínicos e laboratoriais na insuficiência renal aguda. In: Toporovski J (ed). *Nefrologia Pediátrica*. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2006, pp 231-236.
23. Bresolin NL, Perrone HC, Schor N. IRA no período neonatal. In Schor N, Boim MA, Santos OFP (eds). *Insuficiência Renal Aguda: Fisiopatologia, Clínica e Tratamento*. Sarvier: São Paulo, 1997, pp 235-244.
24. Vallinoto C, Cruz R, Andrade OVB. Insuficiência renal Aguda. In Perrone HCP, Gutierrez MT (eds). *Pediatria Diagnóstico e Tratamento*. Robe: São Paulo, 1998, pp 403-413.
25. Seri I, Evans J, Tulassay T. Renal Insufficiency and acute renal failure. In Tacusch HW, Ballard RA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*, 7<sup>th</sup> ed. WB Saunders: Philadelphia, 1998, pp 1158-1164.
26. Giuliano RA, Paulus GJ, Verputen GA *et al*. Recovery of cortical phospholipidosis and necrose after acute gentamicin loading in rats. *Kidney Int* 1984; 26: 838-845.
27. Munckhof WJ, Grayson ML, Turnidge JD. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 645-653.
28. Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 717-726.
29. Ferriols-Lisart R, Alós-Almiñana M. Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 1141-1149.
30. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC *et al*. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 338-345.
31. Prins JM, Büller HR, Kuijper EJ *et al*. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 1993; 341: 335-347.
32. Mazzon E, Britti D, De Sarro A *et al*. Effect of N-acetylcysteine on gentamicin-mediated nephropathy in rats. *Eur J Pharmacol* 2001; 424: 75-83.
33. Branch RA. Prevention of amphotericin B-induced renal impairment. A review on the use of sodium supplementation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2389-2399.
34. Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann J. Amphotericin B nephrotoxicity: the adverse consequences of altered membrane properties. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 154-168.
35. Butler WT, Bennett JE, Alling DW *et al*. Nephrotoxicity of amphotericin B, early and late effects in 81 patients. *Ann Intern Med* 1964; 61: 175-191.
36. Barton CH, Pahl M, Vaziri ND *et al*. Renal magnesium wasting associated with amphotericin B therapy. *Am J Med* 1984; 77: 471-484.
37. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF *et al*. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med* 2001; 111: 528-535.
38. Bates DW, Su L, Yu DT *et al*. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int* 2001; 60: 1452-1459.
39. Skinner R, Pearson AD, English MW *et al*. Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. *Lancet* 1996; 348: 578-580.
40. Chen N, Aleksa K, Woodland C *et al*. N-Acetylcysteine prevents ifosfamide-induced nephrotoxicity in rats. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 1364-1372.
41. Kramer CK, Leitão CB, Canani LH *et al*. Contrast-induced nephropathy: prevention strategies. *Rev HCPA* 2008; 28: 33-36.
42. Gallego N, Pérez-Caballero C, Estepa R *et al*. Prognosis of patients with acute renal failure without cardiopathy. *Arch Dis Child* 2001; 84: 258-260.
43. Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE *et al*. Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1067-1071.
44. Gong WK, Tan HF, Foong PP *et al*. Eighteen years experience in pediatric acute dialysis: analysis of predictors of outcome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 212-215.
45. Arora P, Kher V, Rai Pk *et al*. Prognosis of acute renal failure in children: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 153-155.
46. Goldstein SL *et al*. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005; 67: 653-658.



# DIÁLISE E LESÃO RENAL AGUDA NA INFÂNCIA: ESCOLHA DA MODALIDADE TERAPÊUTICA

Fernando Kazuaki Hamamoto

Ana Paula Brecheret

Maria Cristina de Andrade



## INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é caracterizada por disfunção renal súbita com aumento de escórias nitrogenadas e com desregulação da homeostase hidreletrolítica. Formas poliúricas e oligúricas podem ser encontradas nos pacientes pediátricos, sendo que aqueles com diurese preservada têm menor morbimortalidade<sup>1-3</sup>. Destes pacientes, uma parcela pode progredir para doença renal crônica<sup>4</sup>.

A avaliação da LRA tem sido desafiadora, apesar de todos os avanços no seu diagnóstico e tratamento. Atualmente, têm-se pesquisado biomarcadores séricos e urinários para a detecção precoce da lesão renal aguda. Dentre eles estão a gelatinase neutrofilica associada à lipocalina (NGAL) urinária e sérica, a cistatina C sérica e a interleucina-18 e a molécula 1 de lesão renal (KIM-1) na urina; porém os procedimentos estudados ainda não estão disponíveis para uso clínico diário<sup>5,6</sup>.

Diante da dificuldade no diagnóstico precoce, diversos critérios diagnósticos foram propostos, sendo um deles a adaptação dos critérios RIFLE. Em 2002, foram definidos, pela Iniciativa de Qualidade de Diálise Aguda (AQDI), critérios diagnósticos de LRA para adultos, denominados RIFLE (iniciais em inglês que correspondem a R – *risk*, I – *injury*, F – *failure*, L – *loss* e E – *end stage*). Os critérios RIFLE definem três estágios de gravidade de lesão renal aguda (R – risco para lesão renal, I – lesão renal, F – falência da função renal) e duas classes de evolução (L – perda da função renal, E – doença renal terminal). Nas primeiras três categorias, os critérios objetivaram padronizar a definição de LRA através da estratificação dos pacientes, de acordo com as mudanças no valor da creatinina sérica e no débito urinário, a partir dos níveis basais<sup>3</sup>.

Este critério vem mostrando-se relevante para o diagnóstico e classificação da gravidade da lesão renal aguda e também no seguimento e análise de risco de mortalidade.

Para a faixa etária pediátrica, em 2007, foram propostos por Goldstein *et al* critérios modificados do RIFLE, consequência de um estudo unicêntrico realizado em um período de 12 meses, no qual 150 crianças criticamente enfermas foram prospectivamente analisadas. Os critérios modificados (pRIFLE) propostos foram baseados na redução do *clearance* de creatinina estimado ou na diminuição do débito urinário (mL/kg/h)<sup>7</sup> (Tabela 82.1)

Outro método recentemente criado (em 2005) pelo grupo *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) composto por nefrologistas e intensivistas propõe o aperfeiçoamento nos critérios RIFLE. Tais modificações visaram ao aumento na sensibilidade para o diagnóstico de lesão renal aguda. Nessa proposta, considera-se um pequeno aumento na creatinina sérica o limite para definir pacientes com estágio 1 de lesão renal aguda, sendo os pacientes em diálise incluídos no estágio 3. Na tabela 82.2 está representada a comparação dos dois critérios citados.

Contudo, comparando-se os dois métodos<sup>19</sup>, não se observou melhora na sensibilidade ou predição da mortalidade nas primeiras 24 horas após admissão em UTI.

A terapia renal substitutiva pode prevenir e corrigir as complicações potenciais da insuficiência renal aguda, incluindo uremia sintomática, distúrbios metabólicos e hidreletrolíticos, hipervolemia, reduzindo dessa maneira, a mortalidade e o tempo de internação hospitalar do paciente pediátrico com LRA.

Tabela 82.1 – Critérios RIFLE modificado.

	Clearance estimado de creatinina	Debito urinário
Risco para lesão renal	Redução do <i>clearance</i> em 25%	< 0,5mL/kg/h em 8h
Lesão renal	Redução do <i>clearance</i> em 50%	< 0,5mL/kg/h em 16h
Falência renal	Redução do <i>clearance</i> em 75% ou < 35ml/min/1,73m <sup>2</sup>	< 0,3mL/kg/h em 12h
Perda da função	Persistência de falência renal > 4 semanas	
Doença terminal	Persistência da falência > 3 meses	

Adaptado de Akcan-Arkan *et al*<sup>7</sup>.

Tabela 81.2 – Comparação dos critérios RIFLE e AKIN.

	Creatinina sérica	Debito urinário
<b>RIFLE</b>		
Risco	Aumento creatinina $\geq 1,5 \times$ basal ou redução de 25% RFG	< 0,5mL/kg/h em 6h
Lesão	Aumento creatinina $\geq 2 \times$ basal ou redução de 50% RFG	< 0,5mL/kg/h em 12h
Falência	Aumento creatinina $\geq 3 \times$ basal ou redução em 75% RFG	< 0,3mL/kg/h em 24h/anúria $\geq 12$ h
<b>AKIN</b>		
Estágio 1	Aumento da creatinina $\geq 0,3$ mg/dL ou aumento $\geq 1,5$ a $2 \times$ a creatinina basal	< 0,5mL/kg/h em 6h
Estágio 2	Aumento > 2 a $3 \times$ a creatinina basal	< 0,5mL/kg/h em 12h
Estágio 3	Aumento > $3 \times$ a creatinina basal ou creatinina $\geq 4$ mg/dL com aumento agudo > 0,5mg/dL ou início de terapia renal substitutiva	< 0,3mL/kg/h em 24h/anúria $\geq 12$ h

Adaptado de Bagshaw *et al*<sup>24</sup>.

×As indicações de diálise para pacientes com LRA têm sido extrapoladas das recomendações de diálise dos pacientes com doença renal crônica estágio 5 (*clearance* de creatinina < 15mL/min/1,73m<sup>2</sup> de superfície corporal) e são as seguintes:

- Distúrbios metabólicos e eletrolíticos que não respondem à terapêutica medicamentosa, como, por exemplo, acidose metabólica de difícil controle e hipercalemia.
- Sintomas urêmicos, como encefalopatia, sangramento e pericardite.
- Sobrecarga hídrica importante com repercussões sistêmicas, tais como edema pulmonar agudo, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial.

Estas indicações, contudo, refletem comprometimento importante e tardio da insuficiência renal; e dados de pacientes adultos com LRA sugerem que o início precoce do tratamento dialítico, antes do surgimento destas complicações acima descritas, está associado com melhor prognóstico. Dessa forma, baseando-se na literatura dos pacientes adultos, uma vez que ainda não há dados disponíveis para a faixa etária pediátrica, os intensivistas e nefrologistas pediátricos têm indicado precocemente a terapia dialítica para evitar as complicações tardias da LRA.

Embora os critérios precisos para início da terapia dialítica não estejam bem definidos, usualmente a diálise é indicada quando há evidência de redução significa-

tiva do ritmo de filtração glomerular (RFG), presença de hipervolemia e de distúrbio metabólico. Especificamente, sobrecarga hídrica maior que 20% tem sido associada com o aumento da mortalidade, e este parâmetro tem sido utilizado para direcionar o tratamento dos pacientes pediátricos com LRA em muitas, mas não em todas, unidades de terapia intensiva.

A decisão para início e escolha da modalidade de terapia dialítica geralmente se baseia, como fazemos em nosso Serviço, na avaliação clínica do paciente (idade, peso, gravidade da doença de base e presença de comorbidades) e no grau de comprometimento da função renal, além dos parâmetros organizacionais, como disponibilidade de material e treinamento e experiência da equipe médica e de enfermagem.

## EPIDEMIOLOGIA

A diversidade nos métodos e critérios diagnósticos envolvidos na classificação da LRA dificulta a caracterização de sua incidência. Nos EUA, é descrita prevalência de 1 a 7,1% de lesão renal aguda de todas as admissões hospitalares<sup>8,9</sup>. No Reino Unido, a incidência varia de 172 por milhão a 630 por milhão por ano<sup>10,11</sup>. Mais de 30 definições foram descritas na literatura, o que dificulta a reunião de estudos em metanálise, assim como suas interpretações, já que não há uniformidade nos critérios de classificação e definição da LRA<sup>12</sup>.

Dados de alguns centros, na década de 1980, relatavam a síndrome hemolítico-urêmica (SHU), sepse, queimaduras e outras doenças primárias renais como sendo as principais causas de lesão renal aguda na faixa etária pediátrica<sup>13,14</sup>. Estudos mais recentes nos EUA e Europa demonstraram uma mudança epidemiológica, tendo-se observado que a lesão renal aguda geralmente é uma comorbidade de doença de base ou processo sistêmico<sup>15,16</sup>. Bunchman *et al*<sup>17</sup> descreveram dados de 226 crianças tratadas com terapia renal substitutiva, tendo-se encontrado como principais causas cardiopatias congênitas, necrose tubular aguda e sepse. Goldstein *et al*<sup>18</sup> observaram, entre aqueles que necessitaram ou não de terapia renal substitutiva, que a necrose tubular aguda e a nefrotoxicidade por medicamentos foram as principais causas de lesão renal aguda e apenas 7% tinham uma doença renal primária.

Em contraste, em estudos realizados em países com baixa renda, foi observado predomínio de doenças renais primárias como as principais causas de lesão renal aguda, entre elas necrose tubular aguda, glomerulonefrites e uropatias<sup>19-21</sup>.

Além disso, a melhora nos cuidados neonatais de recém-nascidos de muito baixo peso e de extremo baixo peso (peso ao nascimento abaixo de 1.500 e 1.000g, respectivamente), passando pelos avanços nas correções de cardiopatias congênitas e as inovações nos transplantes de medula óssea e de órgãos sólidos, foram fatores importantes no aumento e mudança no padrão das lesões renais agudas e conseqüentemente na progressão para doença renal crônica.

Estatísticas realizadas no Instituto de Oncologia Pediátrica da UNIFESP demonstram que, em 2011, foi indicado tratamento hemodialítico em 19 pacientes, sendo que em dois deles foi indicada terapia dialítica contínua. A mortalidade foi de 63% (12 pacientes) em seguimento durante um ano, grande parte devido à gravidade da doença de base, por se tratar de casos oncológicos.

Em estudo realizado por Asnerazi *et al*, foi observada sobrevida de 3 a 5 anos em 79,9% (139/174) dos pacientes que receberam alta de internação hospitalar após acometimento renal. Desses, 16 evoluíram para doença renal crônica terminal, sendo que o pior prognóstico esteve associado a pacientes com doença renal de base ou doença urológica<sup>22</sup>.

## MODALIDADES DE DIÁLISE

Juntamente com as mudanças na epidemiologia da doença renal aguda, houve modificações drásticas na abordagem das terapias renais substitutivas renal nas crianças. O tratamento conservador inclui medidas como manutenção do balanço hídrico, dieta adequada conforme a necessidade e controle dos níveis pressóricos, levando por fim à melhora na sobrevida. Geralmente, no cenário da lesão renal aguda, principalmente nos pacientes graves, há necessidade de terapia renal substitutiva<sup>25,26</sup>.

Estas terapias baseiam-se nas trocas de soluto e água de duas soluções (sangue e dialisato) através de uma membrana e que ocorrem principalmente pelos mecanismos de difusão, filtração e convecção.

A difusão consiste na troca de solutos entre duas soluções separadas por uma membrana semipermeável e é governada pela diferença de gradiente de concentração dos solutos, tamanho e carga dos solutos, permeabilidade da membrana aos solutos e superfície efetiva de troca da membrana (área).

A filtração consiste de movimentos da água e de solutos permeáveis através da membrana que ocorrem por diferenças na pressão hidrostática (hemodiálise e hemofiltração) ou na pressão osmótica (hemodiálise e diálise peritoneal). A convecção refere-se ao fenômeno de movimento de soluto com a filtração através da membrana de maneira independente ao gradiente de concentração.

Na escolha da modalidade terapêutica, deve-se considerar o paciente e sua condição clínica em relação ao objetivo principal do tratamento dialítico: *clearance* de solutos e/ou remoção de líquidos. As características do paciente que vão interferir na escolha da modalidade de diálise são o peso da criança, a presença ou ausência de acesso vascular, as doenças abdominais, a estabilidade hemodinâmica e a previsão de duração do tratamento dialítico.

Diversos tipos de modalidades estão disponíveis atualmente, entre elas a hemodiálise convencional ou intermitente (HDI), a diálise peritoneal (DP) e as terapias contínua renais substitutivas (CRRT), descritas a seguir.

Enquanto a hemodiálise convencional ainda é a mais eficiente no controle metabólico e de fluidos, nem sempre é possível utilizá-la nos pacientes pediátricos, especialmente devido ao grande volume de circuito extracorporeal. Nesses casos, a diálise peritoneal e as terapias contínuas são mais utilizadas.

A DP foi utilizada por longo período como principal modalidade contínua na lesão renal aguda, mas, com o desenvolvimento tecnológico das terapias contínuas, foi possível adaptá-las às crianças. Na Europa e Estados Unidos, seu uso tem crescido a cada dia, tornando-se o tratamento-padrão em algumas unidades de terapia intensiva. De acordo com Bunchman *et al*, houve preferência da CRRT como terapia inicial em 36 centros estudados. Porém a prática e a experiência individual, juntamente com a disponibilidade das modalidades no serviço, são os principais fatores envolvidos na escolha do método dialítico<sup>27,28</sup>.

## DIÁLISE PERITONEAL (DP)

A maioria dos pediatras tem maior experiência no uso da diálise peritoneal (DP), comparando-se com outras modalidades. Historicamente, a DP é uma terapia efetiva no manejo dos pacientes pediátricos com LRA e continua a ser uma terapia efetiva e de baixo custo, sendo sua indicação de fundamental importância para os pacientes pediátricos com LRA induzida por sepse nos locais onde o tratamento hemodialítico não está disponível.



A diálise peritoneal é um método contínuo que permite a remoção gradual de líquidos e solutos. O método não se utiliza de acesso venoso e o acesso peritoneal por cateter pode ser obtido de forma segura, mesmo em pacientes hemodinamicamente instáveis e à beira do leito. Já nos casos de pacientes mais estáveis, o cateter de diálise peritoneal (cateter de Tenckhoff) deve ser instalado em centro cirúrgico por cirurgião pediátrico, com realização concomitante de omentectomia para se prevenir a obstrução posterior do cateter pelo omento.

O baixo custo e a simplicidade técnica são vantagens em relação aos outros métodos dialíticos<sup>29</sup>. A DP pode ser realizada manualmente ou por meio de uma cicladora, de acordo com a disponibilidade do Serviço.

Atualmente, dois são os grandes grupos de pacientes para os quais é indicada a diálise peritoneal: os recém-nascidos e os pacientes em pós-operatório de cirurgias cardíacas<sup>30</sup>. Os primeiros, devido à impossibilidade de serem mantidos em tratamento com sistema extracorporeal, pelo seu baixo peso, e os últimos devido à instabilidade hemodinâmica que geralmente se encontra no pós-operatório imediato. Neste grupo de pacientes, o baixo peso também é um fator preponderante, no caso de cirurgias cardíacas realizadas no período neonatal.

A DP pode ser realizada com sucesso para os pacientes com falência múltipla de órgãos, incluindo instabilidade cardiovascular com o uso de drogas vasoativas. Contudo, a possibilidade de prescrever dose adequada de diálise para pacientes com LRA e criticamente enfermos, muitas vezes, torna-se limitada. Estes pacientes costumam apresentar sobrecarga hídrica, acidose láctica e hipotensão, requerem precisão no balanço hídrico e ultrafiltração controlada, podendo não ter adequado fluxo sanguíneo peritoneal que promova remoção de fluidos e de solutos de maneira eficiente. Além disso, agentes pressóricos podem alterar o fluxo sanguíneo nos pacientes sépticos, comprometendo ainda mais as trocas peritoneais. Dessa forma, nos pacientes com LRA secundária a quadros sépticos, os efeitos benéficos do *clearance* lento de solutos e de ultrafiltração obtidos com a DP podem ter sua efetividade comprometida.

O comprometimento pulmonar do paciente pode ser outro fator limitante ao método, devido ao aumento da pressão intra-abdominal, com consequente restrição ventilatória<sup>31</sup>. Outras contraindicações são cirurgias abdominais recentes e defeitos de diafragma. Pacientes com derivação ventriculoperitoneal e síndrome de *prunne belly* podem realizar tal método, porém com alto risco de complicação<sup>32</sup>.

Os componentes da DP incluem:

- a) Composição do dialisato: as soluções de diálise comercialmente disponíveis apresentam variações em sua osmolaridade, no agente osmótico (usualmente dextrose) e no tampão utilizado, sendo que a composição pode ser modificada de acordo com as necessidades individuais do paciente. Existem três soluções de dextrose disponíveis comercialmente: 1,5, 2,5 e 4,25% com osmolaridades de 346, 396 e 485 mOsm/L, respectivamente.

O tampão usualmente utilizado em nosso Serviço é o lactato, sendo que este deve ser evitado para pacientes com hepatopatia, sempre que possível, devendo-se dar preferência neste caso a soluções preparadas com bicarbonato.

A dextrose usada no dialisato na DP pode oferecer uma dose extra de calorias, porém, em alguns pacientes, especialmente no período neonatal, pode levar à hiperglicemia com necessidade de correção com insulina. A suplementação com aminoácidos pode ser necessária, especialmente para os pacientes com LRA, porém solução de diálise com aminoácidos não está disponível em nosso meio para uso de rotina.

- b) Volume do dialisato: o volume inicial deve ser baixo (10mL/kg) para minimizar o aumento da pressão abdominal, que pode causar vazamento do dialisato pericatereter. O volume deve ser aumentado lentamente, até atingir 30 a 50mL/kg.
- c) Número de ciclos: compreende o número de trocas por 24 horas com tempo da infusão, da drenagem e da permanência da solução na cavidade abdominal.

## HEMODIÁLISE INTERMITENTE

Essa terapêutica é uma das mais difundidas e a mais eficiente no *clearance* de solutos e água, quando comparada a outras modalidades. Ela permite rápida remoção de eletrólitos e de solutos, entre eles o potássio e a amônia, sendo especialmente indicada na síndrome de lise tumoral e nas intoxicações medicamentosas<sup>29,33</sup>.

Em comparação com a DP, apresenta custo maior e necessidade de pessoal habilitado. O acesso para a HDI também pode ser realizado à beira do leito, dando-se preferência às veias superiores (jugular interna ou subclávia), por menor risco de recirculação e aumento de pressões venosas em pacientes com pressão intra-abdominal elevada.

Devido à rápida remoção dos solutos, deve-se ter cuidado para evitar edema cerebral ou convulsões<sup>34</sup>. Além disso, um fator limitante a este método, especialmente nos pacientes gravemente enfermos, é que a hemodiálise é realizada por períodos curtos (4 a 6 horas), quando comparada com a diálise peritoneal. Isto pode comprometer a nutrição do paciente, devido à necessidade de restrição de volume. Um fator importante é o tipo de capilar utilizado. Dá-se preferência aos filtros biocompatíveis, não havendo porém estudos pediátricos evidenciando o melhor capilar para esta faixa etária<sup>32</sup>.

Os componentes da prescrição da HD incluem:

- a) Fluxo sanguíneo.
- b) Fluxo de dialisato.
- c) Composição do dialisato, que pode ser modificada de acordo com as necessidades do paciente.
- d) Superfície do capilar.
- e) Quantidade de líquido que deve ser removida durante o tratamento dialítico (ultrafiltração).
- f) Duração do tratamento dialítico determinado pela necessidade de remoção de solutos e de líquidos.

## SLED

### (SUSTAINED LOW-EFFICIENCY DIALYSIS)

A SLED é uma variante da hemodiálise intermitente e surgiu como uma alternativa à terapia contínua, no manejo de pacientes hemodinamicamente instáveis. Utiliza-se a mesma máquina da hemodiálise convencional, porém durante um período mais longo (geralmente de 8 a 12 horas). Foram observados resultados satisfatórios quando comparados aos métodos de terapia contínua em pacientes adultos<sup>35,36</sup>.

No entanto, ainda não há estudos mostrando seu benefício em pacientes pediátricos.

## TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA CONTÍNUA (CRRT)

Nos últimos 10 anos, a CRRT tem substituído a DP em alguns centros de diálise, sendo que nela, assim como na DP, a filtração é constante, permitindo melhor controle hemodinâmico, além de ser superior à DP no controle da uremia<sup>37</sup>.

Este é um método mais preciso, tanto para a ultrafiltração como para a difusão, pois é possível controlar separadamente cada variável. Uma grande vantagem, principalmente em pediatria, é a possibilidade de menor restrição hídrica e dessa forma melhorar o suporte nutricional. Deve-se observar durante este tipo de terapia a necessidade de suplementação proteica, pois há perda maior de proteínas, quando comparada a outras modalidades dialíticas<sup>38</sup>.

A desvantagem do método é o alto custo e a complexidade técnica dos aparelhos, que requerem a presença de equipe treinada durante todo o período da diálise<sup>19</sup>.

É possível utilizar terapias convectivas (CVVH – hemofiltração venovenosa contínua e CVVHDF – hemodiafiltração venovenosa contínua), terapias com uso de difusão (CVVHD – hemodiálise venovenosa contínua) ou apenas terapia com ultrafiltração. A primeira tem melhor clearance de citocinas pró-inflamatórias, tendo maior indicação nos pacientes sépticos.

Em 2011 iniciamos em nosso Serviço o tratamento hemodialítico contínuo, tendo sido realizadas CVVHD em 7 pacientes entre 2 meses e 18 anos de idade. Destas, duas crianças já apresentavam doença renal crônica prévia. Ocorreu apenas um óbito durante nosso seguimento, sendo este associado à doença de base (osteossarcoma). Os demais evoluíram com recuperação completa da função renal. Essas estatísticas são conflitantes com os dados de literatura, os quais citam mortalidade de 50 a 70%<sup>30,40</sup>, porém nossa pequena casuística impede uma conclusão consistente sobre este dado discrepante.

## CONCLUSÃO

Na última década houve grande desenvolvimento nas terapias renais substitutivas (diálise peritoneal, hemodiálise intermitente e terapias contínuas), permitindo adequar a modalidade conforme a necessidade do pa-

ciente. Diversos estudos comparando as modalidades dialíticas têm sido realizados, porém sem uma conclusão definitiva sobre o melhor método a ser utilizado.

Consideramos importante que a escolha do método dialítico seja baseada nas condições do paciente, o que envolve o peso, a doença de base, a disponibilidade de sítios para acessos venosos ou contra-indicações e as condições hemodinâmicas.

Além disso, no Brasil, um fator limitante são os recursos disponíveis nos serviços de saúde. As terapias contínuas, por exemplo, ainda são ferramentas disponíveis para poucos centros e em certas regiões até mesmo a hemodiálise convencional tem seus fatores limitantes.

Devemos considerar finalmente, também, a experiência e a capacidade técnica da equipe, fator decisivo para a escolha da melhor modalidade dialítica.

## Agradecimentos

Ao Prof. Dr. João Tomas de Abreu Carvalhes, Chefe do Setor de Nefrologia Pediátrica da UNIFESP-EPM, pelos inestimáveis estímulo e colaboração.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 253-263.
2. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol* 1998; 49: 91-95.
3. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35: 1837-1843; quiz 1852
4. Morgera S, Kraft AK, Siebert G *et al.* Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 275-279.
5. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2151-2157.
6. Nguyen M, Ross G, Dent C, Devarajan P. Early prediction of acute renal injury using urinary proteomics. *Am J Nephrol* 2005; 25: 318-326.
7. Akcan-Arkan A, Zappitelli M, Loftis LL *et al.* Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 71: 1028-1035.
8. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-936.
9. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, *et al.* Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 191-198.
10. Metcalfe W, Simpson KM, Khan IH *et al.* Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM* 2002; 95: 579-583.
11. Hegarty J, Middleton R, Krebs M *et al.* Severe acute renal failure. Place of care, incidence and outcomes. *QJM* 2005; 98: 661-666.
12. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA *et al.* Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: 2nd Int Consensus Conf Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-R212.
13. Gallego N, Gallego A, Pascual J *et al.* Prognosis of children with acute renal failure: a study of 138 cases. *Nephron* 1993; 64: 399-404.
14. Counahan R, Cameron JS, Ogg CS *et al.* Presentation, management, complications, and outcome of acute renal failure in childhood: five years' experience. *Br Med J* 1977; 1: 599-602.
15. Andreoli SP. Acute renal failure. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 183-188.

16. Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, Chan JC. Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 893-900.
17. Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE *et al*. Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1067-1071.
18. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF Epidemiology at a Tertiary Care Center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 96-101.
19. Flynn JT. Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 61-69.
20. Vachvanichsanong P, Dissaneeewate P, Lim A, McNeil E. Childhood acute renal failure: 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. *Pediatrics* 2006; 118: e786-e791.
21. Van Biljon G. Causes, prognostic factors and treatment results of acute renal failure in children treated in a tertiary hospital in South Africa. *J Trop Pediatr* 2008; 54: 233-237.
22. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 69: 184-189.
23. Warady BA, Bunchman T. Dialysis therapy for children with acute renal failure: survey results. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 11-13.
24. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. 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.
25. Liano F, Pascual J, Madrid Acute Renal Failure Study Group. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 1996; 50: 811-818.
26. Acharya UT, Singla PN, Singh RG, Usha Mishra OP. Outcome of dialysed patients with acute renal failure. *Indian Pediatr* 1996; 33: 387-390.
27. Murray P, Hall J. Renal replacement therapy for acute renal failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 777-781.
28. Warady BA, Bunchman T. Dialysis therapy for children with acute renal failure: survey results. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 11-13.
29. Parakininkas D, Greenbaum LA. Comparison of solute clearance in three modes of continuous renal replacement therapy. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 269-274.
30. Flynn JT, Kershaw DB, Smoyer WE *et al*. Peritoneal dialysis for management of pediatric acute renal failure. *Perit Dial Int* 2001; 21: 390-394.
31. Bunchman TE, Meldrum MK, Meliones JE *et al*. Pulmonary function variation in ventilator dependent critically ill infants on peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1992; 8: 75-78.
32. Walters S, Porter C, Brophy PD. Dialysis and pediatric acute kidney injury: choice of renal support modality. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 37-48.
33. McBryde KD, Kershaw DB, Bunchman TE *et al*. Renal replacement therapy in the treatment of confirmed or suspected inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 2006; 148: 770-778.
34. Patel N, Dalal P, Panesar M. Dialysis disequilibrium syndrome: a narrative review. *Semin Dial* 2008; 21: 493-498.
35. Fieghen HE, Friedrich JO, Burns KE *et al*. The hemodynamic tolerability and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. *BMC Nephrol* 2010; 11: 32.
36. Berbec AN, Richardson RM. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int* 2006; 70: 963-968.
37. Forni LG, Hilton PJ. Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1303-1309.
38. Maxvold NJ, Smoyer WE, Custer JR, Bunchman TE. Amino acid loss and nitrogen balance in critically ill children with acute renal failure: a prospective comparison between classic hemofiltration and hemofiltration with dialysis. *Crit Care Med* 2000; 28: 1161-1165.
39. Krause I, Herman N, Cleper R *et al*. Impact of dialysis type on outcome of acute renal failure in children: a single-center experience. *Isr Med Assoc J* 2011; 13: 153-156.
40. Chou YH, Huang TM, Wu VC *et al*. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury. *Crit Care* 2011; 15: R134.



## DOENÇA CARDIOVASCULAR EM CRIANÇAS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA. UM NOVO DESAFIO

Maria Cristina de Andrade  
Ana Lucia Santos Abreu  
Maria Luiza Dautro Moreira do Val



### INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) em pediatria tem sua prevalência nos Estados Unidos estimada em 84,6 casos por milhão da população com idade compatível<sup>1</sup>. Aproximadamente 1.000 novos pacientes iniciam acompanhamento por DRC anualmente e 5.000 crianças estão em programa de diálise nos Estados Unidos<sup>2</sup>.

No Brasil são poucos os estudos que mostram a incidência e/ou prevalência da DRC e os estudos relacionados a causas de mortalidade são ainda mais escassos. No estado de São Paulo, a prevalência da DRC terminal em crianças foi estimada em 23,4 casos por milhão da população com idade compatível em 2008<sup>3</sup>.

Desde a década de 1970, as terapias renais substitutivas estabeleceram-se como forma de tratamento para crianças com doença renal crônica em estágio 5 e este avanço possibilitou o acompanhamento destes pacientes por um maior período de tempo<sup>4</sup>. A introdução do tampão bicarbonato, a melhora do acesso venoso, do equipamento e membranas capilares mais biocompatíveis na hemodiálise, o progresso na técnica de diálise peritoneal com o uso de cicladora, o uso dos agentes estimulantes da eritropoiese e hormônio de crescimento estão associados à diminuição da morbidade e mortalidade agudas nos pacientes pediátricos<sup>4</sup>, sendo que algumas destas práticas já são consenso e facilitadas pelo sistema público de saúde no Brasil.

Apesar de todo o avanço, a mortalidade entre os pacientes renais crônicos pediátricos é 30 vezes maior que na população geral pareada para idade<sup>5</sup>. Mortes por eventos cardíacos em crianças e adultos jovens que desenvolveram DRC terminal durante a infância foi aproximadamente 1.000 vezes mais frequente que na população pediátrica geral<sup>6</sup>.

Para crianças em terapia dialítica, a expectativa de vida é reduzida de 40 a 60 anos e para as crianças transplantadas em 20 a 25 anos, comparados com a população pareada em idade e raça<sup>5</sup>. Além disso, a causa mais provável na redução da sobrevivência é a mortalidade cardiovascular relacionada à doença cardíaca isquêmica e desenvolvimento prematuro de miocardiopatia dilatada em adultos jovens que tiveram DRC com início na infância.

Alguns estudos realizados em adultos jovens com DRC na infância confirmam estas evidências. A doença cardiovascular (DCV) tem sido responsabilizada pelas mortes em 36% dos pacientes pediátricos com doença renal crônica em estágio 5, 34% de pacientes pediátricos dialíticos e 11% após o transplante pediátrico<sup>7</sup>. Oh *et al*<sup>8</sup> analisaram o desfecho em 283 adultos jovens com início da DRC entre 1970 e 1997, com 50% dos pacientes falecidos por eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares. Groothoff *et al*<sup>4</sup>, em estudo retrospectivo e prospectivo, avaliaram 381 crianças que iniciaram terapia renal substitutiva entre 1972 e 1992, sendo que destas 85 crianças

foram a óbito, tendo como a causa mais comum de morte a doença cardiovascular (DCV), que foi responsável por 41% de todas as mortes. As causas mais comuns de mortalidade cardiovascular foram: acidente cerebrovascular, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio e ataque cardíaco. Análise semelhante foi demonstrada pelo registro australiano e neozelandês com a DCV sendo responsável por 45% das causas de morte<sup>5</sup>.

A DCV é reconhecida como a principal causa de mortalidade entre adultos em diálise e mais recentemente também em crianças com DRC, quando outrora era infecção. Os eventos cardíacos na faixa pediátrica incluem em ordem decrescente de frequência arritmias, doenças valvulares, miocardiopatias e parada cardíaca, sendo a doença isquêmica cardíaca extremamente rara na infância<sup>9</sup>. A incidência de parada cardíaca no grupo etário mais jovem (0 a 4 anos) foi de 5 a 10 vezes mais alta que nos outros grupos devido à dificuldade de se identificar a verdadeira causa de mortalidade nesta faixa etária. A incidência de DCV em pacientes renais crônicos pediátricos varia de acordo com a faixa etária: 24,3% na faixa 0 a 4 anos; 24,5% entre 5 e 9 anos; 23,9% entre 10 e 14 anos; e 36,9% na faixa de 15 a 19 anos<sup>9</sup>. A alta incidência de morte súbita em crianças, especialmente em lactentes, com DRC terminal não é totalmente compreendida e merece investigação. Em adultos, pode ser atribuída a arritmias secundárias à isquemia aguda por doença aterosclerótica preexistente<sup>10</sup>.

Em crianças acredita-se que as arritmias sejam a maior causa de morte cardíaca súbita, embora seja improvável uma lesão aterosclerótica. Anormalidades estruturais, tanto macroscópicas como microscópicas, nas miocardiopatias envolvem fibrose e hipertrofia celular com instabilidade elétrica e arritmia. Crianças com DRC desenvolvem hipertrofia ventricular esquerda, geralmente grave, principalmente naquelas em terapia dialítica prolongada, sendo desconhecido se a hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) pode contribuir para o aumento da síndrome de morte súbita nesta população.

Outra possibilidade causal das arritmias fatais em crianças com DRC são mudanças agudas no meio iônico intra ou extracelular cardíaco, especialmente anormalidades do sódio e potássio na repolarização<sup>11,12</sup>.

Em estudo realizado por Parekh *et al*<sup>6</sup>, as crianças negras apresentaram aumento do risco para morte cardíaca comparado com as outras crianças com DRC. Neste mesmo estudo os receptores de transplante apresentaram um risco de morte cardíaca 78% menor que pacientes em diálise, embora ainda 10 vezes maior que a população pediátrica geral.

## FATORES DE RISCO PARA DCV

Os fatores de risco podem ser divididos em dois grupos: tradicionais e não tradicionais, demonstrados no quadro 83.1.

A capacidade do miocárdio e da árvore arterial em se adaptar ao estresse na tentativa de manter a estabilidade hemodinâmica e cardíaca, está bem reconhecida. Existem fatores hemodinâmicos e não hemodinâmicos que trabalham sinergicamente alterando os determinantes do débito cardíaco, assim como a função e estrutura da árvore vascular<sup>13</sup>.

Os fatores de risco envolvidos na DCV são sobrecarga de volume, anemia, obesidade e sistema renina-angiotensina-aldosterona que afetam a pré-carga. Os fatores que afetam a pós-carga são: hipertensão, dislipidemia, metabolismo anormal de glicose, inflamação crônica ou desnutrição, estresse oxidativo, níveis aumentados de cálcio e fósforo, hiperparatireoidismo, níveis elevados de fator de crescimento de fibroblastos (FGF-23), hiperatividade simpática e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, além de hiper-homocisteinemia. Outros fatores também envolvidos são sedentarismo e tabagismo. Os efeitos individuais de um fator de risco estão ampliados pela presença de múltiplos fatores de risco nesta população de pacientes<sup>13</sup>.

Quadro 83.1 – Fatores de risco cardiovasculares em pacientes adultos com doença renal crônica: fatores tradicionais e não tradicionais relacionados à DRC.

Tradicionais	Não tradicionais
Idosos	Ritmo de filtração glomerular diminuída
Raça branca	Proteinúria
Gênero masculino	Atividade renina-angiotensina-aldosterona periférica
Hipertensão	Anormalidades no cálcio e fósforo
↑ LDL-colesterol	Dislipidemia
↓ HDL-colesterol	Hipoalbuminemia
<i>Diabetes mellitus</i>	Sobrecarga hemodinâmica
Tabagismo	Anemia
Sedentarismo	Fatores trombogênicos
Estresse psicossocial	Hiper-homocisteinemia
História familiar de DCV	Estresse oxidativo
Hipertrofia de ventrículo esquerdo	Infecção ( <i>Chlamydia pneumoniae</i> )
Obesidade	Inflamação crônica

Modificado de Mitsnefes<sup>10</sup>.

O fator de risco-chave na criança é a desregulação do metabolismo mineral que já se inicia nos estágios precoces de DRC e está associado a anormalidades nos níveis de vitamina D e FGF-23<sup>13</sup>. Alterações no metabolismo de Ca e P parecem ser os mais importantes fatores na progressão da DCV desta população. Hiperparatireoidismo está presente em aproximadamente 30 a 40% das crianças com DRC estágios 2 a 4 e em 60% das crianças em diálise<sup>14</sup>; e a deficiência nutricional de vitamina D é comum nas crianças com DRC, observando-se que apenas 23% delas apresentam níveis adequados de 25(OH)-D<sub>3</sub><sup>15</sup>.

Dados do *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS) e do *ckid (a prospective cohort study of kidney disease in children)*<sup>16</sup> demonstram que a hipertensão se desenvolve em estágios precoces de doença renal crônica, estando presente em 48 a 54% destes pacientes, e em 50 a 75% das crianças com DRC em estágio avançado<sup>10,14</sup>. Avaliando as crianças com DRC nos estágios 2 a 5 em acompanhamento no Serviço de Nefrologia Pediátrica da UNIFESP, temos 35% de hipertensos em tratamento conservador e 20% com alteração ao ecocardiograma. Em diálise peritoneal, 57% são hipertensos, com 33% de alterações ao ecocardiograma e nos pacientes em hemodiálise 77% apresentam hipertensão arterial com 66% com ecocardiograma alterado.

A hipertensão de longa duração está associada com taxa de mortalidade três vezes maior, e a porcentagem de mortes por doença cerebrovascular foi duas vezes maior do que no grupo de pacientes hipertensos por curto período. Parece óbvio que a hipertensão é preditor de morte cardíaca em pacientes com DRC em estágio avançado, e já está bem estabelecido que a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) se relaciona com mortalidade cardíaca e gravidade de hipertensão<sup>17</sup>.

A dislipidemia também é bastante frequente e encontrada em 50 a 90% dos pacientes em diálise crônica, com elevação do colesterol total e do LDL-colesterol e diminuição do HDL-colesterol<sup>14</sup>.

Hipertensão e dislipidemia não são corrigidos com o transplante e a obesidade, que normalmente surge no pós-transplante, aumenta o risco de DCV nestes pacientes.

Anormalidades na insulina e no metabolismo da glicose estão presentes desde os estágios mais precoces da DRC, com taxas de hiperinsulinemia e resistência anormal à insulina, as quais persistem após o transplante renal.

As crianças com DRC, especialmente aquelas em diálise e com transplante funcionante, são fisicamente inativas e os testes que avaliam a capacidade respiratória destes pacientes não apresentam melhora após o transplante renal<sup>14</sup>. O consumo máximo de oxigênio pode ser uma ferramenta importante na avaliação da capacidade do sistema cardiovascular em responder às alterações metabólicas, e sua diminuição está associada a aumento do risco cardiovascular e menor sobrevida em adultos. Esta anormalidade já pode ser notada em crianças e adolescentes nos estágios 3 e 4 de DRC.

A anemia está relacionada a um desfecho cardiovascular negativo e é um fator de risco frequente em crianças com DRC, aumentando sua prevalência com a progressão da doença renal<sup>14</sup>. Em avaliação realizada nos pacientes acompanhados no Ambulatório de Tratamento Conservador da Nefrologia Pediátrica da UNIFESP, encontramos 45% dos pacientes com anemia, sendo que esta estava presente em 18% dos pacientes em estágio 1 da DRC, 7,7% dos pacientes em estágio 2, 52% daqueles em estágio 3, 78,5% dos em estágio 4 e 100% dos que se encontravam no estágio 5. O tratamento com ferro por via oral, assim como a utilização de eritropoietina recombinante, aumentou com a progressão da DRC.

Finalmente, o binômio desnutrição e inflamação parece estar relacionado intimamente com o desenvolvimento de doença vascular em adultos com DRC. Os mesmos marcadores inflamatórios têm sido identificados em níveis elevados em crianças em diálise<sup>14</sup>. A relação entre inflamação e DCV na população geral é bem estabelecida. A adesão de macrófagos a células endoteliais vasculares induz ao dano endotelial celular, resultando em aterosclerose e, além disso, aumentos relativamente menores de citocinas séricas e substâncias pró-inflamatórias predizem o início da DCV em humanos com ou sem história de doença renal. Marcadores da inflamação estão associadas com DCV em adultos em diálise crônica, mesmo na ausência de infecção ativa<sup>18</sup>.

As crianças com DRC são uma população menos exposta aos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, quando comparados aos pacientes adultos, permitindo uma avaliação do papel específico dos fatores metabólicos e hemodinâmicos na fisiopatologia da arteriopatia na doença renal, cuja interação não está completamente esclarecida<sup>19-21</sup>.

## ESPECTRO DOS ACHADOS CARDIOVASCULARES EM CRIANÇAS COM DRC

Lesões cardiovasculares evidentes como doença arterial coronariana sintomática, infarto agudo do miocárdio e acidente cerebrovascular felizmente são raras em crianças e adolescentes com DRC. Entretanto, existe aumento nas evidências que demonstram anormalidades cardiovasculares subclínicas, as quais são preditores independentes de mortalidade e morbidade cardiovasculares na população geral e adultos com DRC<sup>14</sup>.

Existem dois processos envolvidos no desenvolvimento da DCV em pacientes com DRC: a remodelação cardíaca e a lesão vascular. A remodelação cardíaca leva à hipertrofia ventricular esquerda (HVE), podendo ser resultado de sobrecarga pressórica, como ocorre na hipertensão (HVE concêntrica) ou da retenção de sódio e volume, anemia e *shunt* arteriovenoso (HVE excêntrica)<sup>10</sup>.

Modelos experimentais de hipertrofia cardíaca demonstram a teoria de que o estresse mecânico secundário à pressão e à sobrecarga de volume é o gatilho para a ativação de outros mecanismos que levam à remodelação



miocárdica. Estes fatores incluem aumento na expressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema adrenérgico, citocinas inflamatórias e outros mecanismos autócrinos e parácrinos. Em pacientes com DRC, estes mecanismos podem estar ativados, independentemente da sobrecarga hemodinâmica, visto que a uremia está associada com alterações de fatores humorais múltiplos. Com o tempo há falência do mecanismo adaptativo da HVE caracterizada pela redução da densidade capilar, diminuição da reserva coronariana e da perfusão subendotelial cardíaca com tendência a arritmia e fibrose miocárdica, fatores estes que levam à morte do miócito e à disfunção diastólica e sistólica<sup>10</sup>.

O segundo processo envolvido no desenvolvimento da DCV é a lesão vascular. A exposição aos fatores de risco cardiovasculares levam a mudanças vasculares, com processos ateroscleróticos, arterioscleróticos e calcificação vascular. A aterosclerose refere-se à formação de placas ou desenvolvimento de ateromas. Arteriosclerose é o espessamento arterial e envolve toda a árvore arterial, havendo espessamento tanto da camada íntima como da média. Na DRC, a arteriosclerose ocorre mesmo na ausência de doença aterosclerótica significativa, caracterizada pelo aumento da espessura da parede, alargamento do lúmen e aumento do comprimento das artérias, com aumento da pressão arterial sistólica, pressão de pulso e enrijecimento arterial<sup>10</sup>.

O processo de calcificação vascular é complexo, com alterações metabólicas, mecânicas, infecciosas e inflamatórias, incluindo aumento do produto cálcio-fósforo, hiperfosfatemia e diminuição de fatores inibitórios da calcificação como a fetuina A.

A hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) desenvolve-se na insuficiência renal leve ou moderada e progride com a deterioração da função renal, observando-se que no início da diálise 69 a 82% dos pacientes pediátricos apresentam HVE, que persiste durante todo o período de diálise e mesmo após o transplante renal<sup>22</sup>. No Serviço de hemodiálise pediátrica da UNIFESP, 66% dos pacientes apresentaram alterações ecocardiográficas e a HVE estava presente em 50% destes pacientes.

A regressão da HVE em pacientes jovens em diálise pode ocorrer quando há controle rigoroso da pressão arterial e do volume. Existe relação significativa entre nível baixo de hemoglobina e aumento do índice de massa do ventrículo esquerdo, porém ainda é controverso se a melhora da anemia leva à redução da massa do VE. Um dos fatores causais da HVE é o hiperparatireoidismo, que apresenta efeito direto do paratormônio (PTH) no cardiomiócito e efeito indireto através da elevação da pressão arterial. Em adultos com DRC há associação direta entre hipertensão e desenvolvimento da HVE, porém em crianças esta relação não está tão bem estabelecida. O estudo ESCAPE<sup>23</sup> não mostrou relação entre pressão arterial e massa do ventrículo esquerdo, sugerindo um papel menor da hipertensão na patogênese da HVE nos estágios iniciais da DRC. Em trabalho de Mistnefes *et al*<sup>24</sup>, foi mostrado que o aumento na

pressão arterial sistólica noturna apresentou associação independente com o aumento no índice de massa do ventrículo esquerdo, sugerindo que a elevação persistente e crônica da pressão arterial possa ser o fator mais importante no desenvolvimento da HVE.

A anemia e a hipertensão são consideradas os preditores mais importantes nas alterações das medidas de massa ventricular esquerda<sup>25</sup>. Segundo Foley *et al*<sup>26</sup>, em estudo prospectivo, a HVE progride após a instituição da diálise, tendo sido considerados fatores de risco para esta progressão a hemodiálise e a presença de anemia; contudo esta relação não foi encontrada em estudo com crianças<sup>25</sup>.

Em adultos, a maioria das mudanças relacionadas à massa ventricular esquerda ocorre durante o primeiro ano de início da diálise, relacionadas principalmente com melhor controle volêmico<sup>26</sup>.

A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE), anormalidade inicial da função cardíaca, é mais intensa em crianças com DRC em diálise do que naquelas com DRC em estágios 2 a 4 ou transplantadas, e está associada a hiperfosfatemia, anemia, produto cálcio-fósforo elevado e HVE<sup>27,28</sup>.

Anormalidades vasculares (calcificação coronariana, diminuição da complacência da parede arterial e espessura mediointimal da carótida anormal) são marcadores de aterosclerose assintomática e preditoras de DCV futura na população geral e em adultos com DRC, podendo ser encontradas em adultos jovens que desenvolveram DRC durante a infância<sup>29,30</sup>. O grau de arteriopatia nos pacientes com DRC avaliado no estudo ESCAPE<sup>31</sup> correlacionou-se com fatores de risco convencionais para DCV como hipertensão e dislipidemia em pacientes pré-dialíticos, enquanto em pacientes em diálise e após o transplante renal o grau de arteriopatia está relacionado com hiperfosfatemia, hiperparatireoidismo e uso de quelantes cálcicos, com regressão parcial dessas anormalidades no pós-transplante.

A disfunção endotelial avaliada por meio da ultrasonografia através da análise da dilatação fluxomediada da artéria braquial, antes e após obstrução do vaso, prediz a morbidade e mortalidade cardiovasculares em adultos e crianças com DRC avançada, em diálise crônica ou após o transplante renal<sup>32</sup>.

## TRATAMENTO E RECOMENDAÇÕES

O objetivo do tratamento é prevenir o desenvolvimento e conter a progressão da miocardiopatia e aterosclerose, o que pode ser obtido com o transplante precoce, evitando-se a diálise prolongada. A identificação de fatores de risco modificáveis e marcadores de DCV são os pilares na prevenção da DCV desde os estágios precoces de DRC. Dessa forma, o transplante deve ser otimizado e os pacientes em diálise devem receber diálise com manejo fluídico adequado, evitando-se e tratando precocemente as complicações em diálise, com especial atenção ao monitoramento dos fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão, dislipidemia, metabolismo cálcio-fósforo, anemia, desnutrição e inflamação sistêmica.

Baseados na experiência clínica em adultos, o K/DOQI recomenda avaliação ecocardiográfica para os pacientes com doença cardíaca (miocardiopatia ou doença valvular), tratamento da anemia, manejo adequado da hipertensão, da dislipidemia, do metabolismo do cálcio-fósforo e níveis adequados de vitamina D. Pacientes maiores que 8 anos com níveis de colesterol de 130mg/dL ou mais devem receber tratamento com estatina, a exemplo do transplante cardíaco, para diminuir o LDL-colesterol para abaixo de 100mg/dL, diminuindo desta forma o risco de vasculopatia no transplante renal e assim melhorar os desfechos cardiovasculares futuros<sup>14</sup>. A recomendação do K/DOQI é manter o produto cálcio-fósforo menor que 55mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> e suplementação de vitamina D ativa, além da suplementação de ergocalciferol ou colecalciferol em pacientes com DRC em estágios precoces. O uso de quelantes de fósforo associou-se à diminuição da mortalidade em pacientes em diálise<sup>33</sup>. A remoção ótima do fósforo pode ser obtida com diálise diária curta ou hemodiálise noturna lenta, necessitando, algumas vezes, de reposição de fósforo. Mais pesquisas são necessárias para o manejo adequado do metabolismo de Ca e P, incluindo o uso dos quelantes não cálcicos e calcimiméticos<sup>14</sup>.

A recomendação do K/DOQI é manter o nível de hemoglobina em 11g/dL com o uso apropriado de ferro e eritropoietina recombinante. Anemia no transplante renal pode ser de tratamento mais difícil, devido à resistência aos agentes estimulantes da eritropoiese causada por diferentes fatores, como imunossupressão, infecção e inflamação, entre outros. Devemos lembrar que estes pacientes podem ter o estoque de ferro baixo e aumento da necessidade imediata de ferro após o transplante quando há reativação da eritropoiese.

Não existem dados disponíveis de recomendação para a faixa pediátrica no manejo da hiper-homocisteinemia, inflamação crônica e outros fatores de risco potenciais para DCV<sup>10,13</sup>. Alguns trabalhos demonstram melhor controle destes pacientes com regimes de hemodiálise mais intensa que o regime convencional de 3 vezes por semana (hemodiálise diária e noturna)<sup>34,35</sup>. Em nosso Serviço e na inviabilidade da realização da hemodiálise diária crônica por dificuldade de liberação de recursos pelo SUS, utilizamos a hemodiálise diária por períodos curtos como terapia de resgate e em todos os pacientes pediátricos com baixo peso. Embora as alterações adaptativas no coração e na vasculatura se iniciem nos estágios precoces de DRC, a diálise acelera a progressão da doença cardíaca<sup>9,13,36</sup>, e, dessa forma, todos os esforços devem ser reunidos para o transplante preemptivo quando possível<sup>13</sup>.

A obesidade está associada com perda e disfunção do enxerto no período pós-transplante<sup>37</sup>, porém em crianças em diálise os efeitos da obesidade são desconhecidos. Existem evidências de que a obesidade diminui a eficácia da terapêutica anti-hipertensiva<sup>14</sup>.

No pós-transplante renal, os níveis séricos de glicose devem ser monitorizados rotineiramente pela alta incidência de diabetes pós-transplante. Não existem di-

retrizes formais para avaliação da resistência à insulina, que está presente antes do estabelecimento da hiperglicemia franca e, portanto, devemos orientar intervenções no estilo de vida que possam ter papel benéfico mesmo nos pacientes em estágios precoces da DRC.

O tratamento da hipertensão é realizado de acordo com o estágio da DRC, iniciando-se a terapia anti-hipertensiva com inibidores da enzima de conversão e bloqueadores dos receptores da angiotensina<sup>10,14</sup>, para alcançar percentil menor que 90 para idade, sexo e altura ou menor que 120 × 80mmHg, observando-se rigorosamente o desencadeamento de possíveis efeitos colaterais<sup>38</sup>. Como em adultos, apesar de dados limitados, a população pediátrica pode ter importante melhora no controle da volemia, hipertensão e diminuição da HVE com a hemodiálise diária ou hemodiálise noturna realizada 5 a 7 vezes por semana<sup>39,40</sup>.

## EXAMES

Anormalidades ventriculares esquerdas com hipertrofia e disfunção ventricular, anormalidades em grandes artérias com enrijecimento e aumento da espessura mediointimal das carótidas e calcificação das artérias coronárias têm sido aceitos como marcadores precoces de miocardiopatia e aterosclerose. Dessa forma, a necessidade urgente para garantir novas estratégias para prevenção e tratamento da DCV e a raridade dos eventos cardíacos sintomáticos em pacientes pediátricos nos levam a buscar marcadores para esta população com DRC. Os seguintes exames são utilizados: avaliação da função e estrutura cardíaca por meio do ecocardiograma, avaliação da estrutura e complacência vascular pela medida da espessura mediointimal e velocidade da onda de pulso, avaliação da função endotelial com a medida da dilatação fluxo-mediada e avaliação de calcificação vascular através da tomografia computadorizada<sup>41,42</sup>.

## ECOCARDIOGRAMA

A medida da massa ventricular esquerda é calculada de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>43</sup> para definir hipertrofia ventricular esquerda. HVE é definida como índice de massa de VE maior que o percentil 95 ( $\geq 38,6\text{g}/\text{m}^2$ )<sup>7</sup> para crianças e adolescentes<sup>44</sup>. As diretrizes recomendam a realização do ecocardiograma 3 meses após o início da diálise, devendo ser repetido a cada 6 meses se apresentar anormalidades e anualmente se o exame inicial for normal. O exame deve ser realizado sempre após a diálise e no suposto peso seco<sup>45</sup>. Em estudo longitudinal realizado por Mitsnefes<sup>25</sup>, observou-se que HVE e geometria ventricular esquerda anormal são prevalentes em crianças no início da diálise, reforçando o fato que alterações ventriculares esquerdas ocorrem em pacientes com DRC, independentemente da idade. Outra observação importante neste estudo foi o fato de que a presença de HVE em pacientes hipertensos estava relacionada com maior dificuldade de controle da pressão arterial no início da diálise. A HVE também

se relacionou com DRC de longa duração prévia ao início da diálise e com doenças renais hipertensivas (doenças glomerulares ou císticas), cujo mecanismo ainda não está claro. Na análise deste exame um fator a ser considerado é a medida da função renal residual, visto que em pacientes com função renal residual é esperada menor HVE.

Ecocardiogramas seriados realizados antes do início da diálise e o reconhecimento e tratamento dos fatores de risco potenciais, como hipertensão sistólica, devem ser passos importantes na melhora ou prevenção da HVE em crianças com DRC, diminuindo-se, dessa forma, o risco cardiovascular. Não existem evidências que recomendem avaliação de rotina para outros desfechos cardiovasculares intermediários, por exemplo, espessura mediointimal e calcificação da artéria coronária.

### TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

O critério para determinação de CAC (cálcio da artéria coronária) pela tomografia computadorizada foi estabelecida por Agatston *et al*<sup>46</sup>. A tomografia computadorizada não avalia o lúmen das artérias coronárias, exceto com o uso de contraste, porém é sensível na detecção e definição dos locais e extensão da CAC, o que prediz doença coronária arterial obstrutiva e tem valor prognóstico para eventos coronarianos futuros. A presença de CAC pode ser preditora de morte súbita. Pelo risco de exposição à radiação para medida da CAC por meio da tomografia computadorizada, esta técnica deve ser limitada a crianças e adolescentes de alto risco que participam de estudos e pesquisas clínicas<sup>47</sup>.

A CAC correlacionou-se clinicamente com idade maior que 20 anos, duração da diálise, ingestão de cálcio na forma de quelantes e dose média elevada de calcitriol e bioquimicamente correlacionou-se com média de fósforo sérico, produto  $Ca \times P$ , níveis de PTH, PCR e homocisteína<sup>48</sup>.

### AVALIAÇÃO DA VELOCIDADE DA ONDA DE PULSO

A velocidade da onda de pulso (VOP) eleva-se com o aumento da rigidez arterial e dano vascular. Em adultos está associada com a presença de aterosclerose. Os dados em crianças são escassos.

Há vários métodos que medem a VOP como transdutores de pulso, ultrassonografia Doppler, tonometria de aplanção, pressão oscilométrica, porém esses métodos necessitam de validação para a faixa pediátrica<sup>47</sup>. Em estudo realizado por Kis *et al*<sup>49</sup>, a VOP apresentou correlação clínica com duração de diálise e idade, e correlação bioquímica com níveis médios de fósforo e PTH, tempo médio de diálise, média do produto cálcio  $\times$  fósforo, dose média elevada de calcitriol, relação  $Ca \times P$ /fetuína A e fosfatase alcalina óssea.

A medida da espessura medio-intimal é realizada por ultrassonografia, mais comumente nas artérias carótidas obtendo-se uma imagem longitudinal do vaso em geral 1 a 2cm do bulbo carotídeo e definida como a distância

entre as bordas da interface lúmen-intima e da interface medio-adventícia da parede distal, medida bilateralmente na artéria carótida comum. É um preditor da morbimortalidade cardiovascular na população geral e de renais crônicos<sup>41,50</sup>. A espessura mediointimal apresentou correlação clínica com duração da diálise, média de pressão arterial e índice de massa ventricular esquerda, e correlação bioquímica com produto cálcio-fósforo e PTH<sup>51</sup>.

Diminuição da dilatação fluxome-diada tem sido proposta como marcador de disfunção vascular que precede as alterações estruturais francas. Trabalhos recentes em crianças mostram diminuição da dilatação fluxome-diada em pacientes com DRC avançada (pré-diálise, diálise e transplante). Entretanto, estudo mais recente em crianças com DRC mais precoce (estágios 2 a 4) mostrou que as alterações médias da dilatação fluxome-diada foi semelhante aos controles saudáveis<sup>14</sup>.

### CONCLUSÃO

O melhor controle da pressão arterial, da anemia e do estado volêmico podem ser os passos iniciais para prevenção e melhora da HVE e em pacientes dialíticos estes parâmetros podem ser obtidos de forma mais efetiva por meio da hemodiálise diária. Vários trabalhos apontam a hemodiálise diária e o transplante precoce como as principais ferramentas para minimizar os efeitos deletérios da DCV e no Brasil devemos buscar as iniciativas para a viabilização destas práticas e com isso melhorar a sobrevida dos pacientes renais crônicos pediátricos.

Os principais fatores que limitam os estudos sobre este tema nesta população são o pequeno número de pacientes e o curto tempo de seguimento, seja pela rapidez na realização do transplante seja pela demora no referenciamento para o nefrologista pediátrico, dependendo da região do país na qual o paciente se encontra. Apesar destes desafios, todos os esforços devem ser concentrados em reunir os pacientes renais crônicos pediátricos em estudos multicêntricos para elaborar melhores estratégias de prevenção e controle da DCV buscando maior sobrevida e melhor qualidade de vida para as crianças e adolescentes com DRC.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Collins AJ, Foley RN, Herzog C *et al*. Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(Suppl 1): S1-S420.
2. Mitsnefes MM. Pediatric end-stage renal disease: heart as a target. *J Pediatr* 2002; 141: 162-164.
3. Nogueira PC, Feltran L de S, Camaargo MF *et al*. Estimated prevalence of childhood end-stage renal disease in the state of São Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57: 436-441.
4. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J *et al*. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int* 2002; 61: 621-629.
5. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2654-2662.
6. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA *et al*. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002; 141: 191-197.



7. Filler G. Challenges in pediatric transplantation: the impact of chronic kidney disease and cardiovascular risk factors on long-term outcomes and recommended management strategies. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 25-31.
8. Oh J, Wunsch R, Turzer M *et al*. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106: 100-105.
9. Chavers BM, Li S, Collins AJ *et al*. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 648-653.
10. Mitsnefes MM. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 27-39.
11. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM *et al*. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 898-902.
12. Mitsnefes MM, Barletta GM, Dresner ID *et al*. Severe cardiac hypertrophy and long-term dialysis: the Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1167-1170.
13. Shroff R, Weaver DJ, Mitsnefes MM. Cardiovascular complications in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 7: 642-649.
14. Wilson AC, Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in CKD in children: update on risk factors, risk assessment, and management. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 345-360.
15. Menon S, Valentini RP, Hidalgo G *et al*. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1831-1836.
16. Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M *et al*. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1006-1015.
17. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD *et al*. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-1385.
18. Silverstein DM. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1445-1452.
19. Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 2004; 66: 1315-1333.
20. London GM, Marchais SJ, Guérin AP *et al*. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 525-531.
21. Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Niemirska A *et al*. Evolution of large-vessel arteriopathy in paediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2552-2557.
22. Sozeri B, Mir S, Kara OD *et al*. When does the cardiovascular disease appear in patients with chronic kidney disease? *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 821-828.
23. Matteucci MC, Wühl E, Picca S *et al*. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 218-226.
24. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J *et al*. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr* 2006; 149: 671-675.
25. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM *et al*. Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 318-323.
26. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM *et al*. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 1720-1725.
27. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL *et al*. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004; 65: 1461-1466.
28. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL *et al*. Abnormal cardiac function in children after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 721-726.
29. London GM, Guérin AP, Marchais SJ *et al*. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-1740.
30. Blacher J, Pannier B, Guérin A *et al*. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998; 32: 570-574.
31. Litwin M, Wühl E, Jourdan C *et al*. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1494-1500.
32. Lilien MR, Koomans HA, Schroder CH. Hemodialysis acutely impairs endothelial function in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 200-204.
33. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y *et al*. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 388-396.
34. Fischbach M, Dheu C, Seuge L *et al*. In-center daily on-line hemodiafiltration: a 4-year experience in children. *Clin Nephrol* 2008; 69: 279-284.
35. Geary DF, Piva E, Tyrrell J *et al*. Home nocturnal hemodialysis in children. *J Pediatr* 2005; 147: 383-387.
36. Parekh RS and SS Gidding. Cardiovascular complications in pediatric end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 125-131.
37. Hanevold CD, Ho PL, Talley L *et al*. Obesity and renal transplant outcome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics* 2005; 115: 352-356.
38. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114(Suppl 2): 555-576.
39. Nesrallah G, Suri R, Moist L *et al*. Volume control and blood pressure management in patients undergoing quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(Suppl 1): 13-17.
40. Fagugli RM, Pasini P, Quintaliani G *et al*. Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2332-2338.
41. Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP *et al*. Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2996-3003.
42. Stamatielopoulou K, Karatzis K, Sidossis LS. Noninvasive methods for assessing early markers of atherosclerosis: the role of body composition and nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 467-473.
43. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1083.
44. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB *et al*. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1251-1260.
45. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(4 Suppl 3): S1-S153.
46. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ *et al*. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-832.
47. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS *et al*. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54: 919-950.
48. Shroff RC, Shah V, Hiorns MP *et al*. The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3263-3271.
49. Kis E, Csepregi K, Bíró E *et al*. Effects of bone and mineral metabolism on arterial elasticity in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2413-2420.
50. Ziolkowska H, Brzewski M, Roszkowska-Blaim M. Determinants of the intima-media thickness in children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 805-811.
51. Shroff R, Quinlan C, Mitsnefes MM. Uraemic vasculopathy in children with chronic kidney disease: prevention or damage limitation? *Pediatr Nephrol* 2011 26: 853-865.

## CRESCIMENTO EM CRIANÇAS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E APÓS TRANSPLANTE RENAL

Melina Chã d'Oliveira  
Ana Lucia Santos Abreu  
Maria Cristina de Andrade



### INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) prejudica o crescimento linear na infância e afeta a estatura final na idade adulta<sup>1</sup>. Nas crianças com DRC o déficit no crescimento é influenciado por muitos fatores, incluindo ingestão proteico-calórica inadequada, acidose metabólica, anemia, doença óssea, progressão da insuficiência renal, doença de base da doença renal e anormalidades no eixo do hormônio de crescimento GH-IGF-I<sup>2,3</sup>.

O atraso no crescimento é especialmente grave durante o primeiro ano de vida e tende a ser proporcional à diminuição no ritmo de filtração glomerular (RFG), podendo ser observado em crianças a partir do estágio 3 (clearance de creatinina estimado entre 30 e 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup> de superfície corporal)<sup>4</sup>. Ainda que possa ocorrer o *catch-up* do crescimento após o transplante renal, ele é influenciado negativamente pelo avançar da idade e pela terapêutica com corticosteroides<sup>5</sup>.

A baixa estatura e a desnutrição, além de aumentarem a morbimortalidade desses pacientes, têm impacto negativo na autoestima e compromete a qualidade de vida<sup>6</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA

Estudos do *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS) 2008<sup>7</sup> mostraram que 35,5% das 6.907 crianças com DRC apresentavam significativo atraso no crescimento, que é definido como estatura abaixo do terceiro percentil para idade e equiva-

le a  $\leq -1,88$  escore Z estatura/idade (E/I). A média de estatura entre as crianças em diálise peritoneal foi menor que a das crianças saudáveis e variou, entre os 21 países do estudo, de -1,3 no Reino Unido a -3,5 no Brasil.

Um significativo atraso no crescimento é relatado em 58% dos pacientes com idade abaixo de 1 ano e em 22% nas crianças acima de 12 anos. Este fato continua a ser um problema mesmo em crianças em diálise e após transplante renal. Neste mesmo estudo, foi constatado que, entre as 4.570 crianças registradas no NAPRTCS em 2008, não houve melhora do escore Z E/I após 6 e 12 meses de diálise. A gravidade do atraso do crescimento esteve relacionada à idade de início de diálise e transplante renal, sendo que quanto mais jovem se iniciou a doença renal crônica, maior o comprometimento pondo-estatural. A média do escore Z E/I nas crianças em diálise com menos de 1 ano de idade foi -2,56, comparado com -1,25 nas crianças acima de 12 anos. Nas 9.426 crianças que receberam transplante renal, a média de escore Z E/I foi -2,21 nas menores de 1 ano e -1,41 nas maiores de 12 anos. As crianças que tinham no máximo 5 anos no momento do transplante apresentaram melhora no crescimento no período pós-transplante, enquanto aquelas maiores de 12 anos não obtiveram melhora no escore Z E/I.

Na experiência do nosso Serviço, Brecheret *et al* avaliaram 49 pacientes com DRC na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), com idade média de 11,8  $\pm$  3,8 anos, sendo que desses 21 se encontravam em tratamento dialítico e 28 em tratamento conservador. Os resultados mostraram que não houve diferença estatísti-

camente significante entre os grupos e revelaram 38,8% pacientes com diagnóstico de baixa estatura com escore Z abaixo de -2,0, enquanto o baixo peso foi encontrado em 44,8% dos pacientes<sup>8</sup>.

Com relação à velocidade de crescimento, avaliamos prospectivamente, por um período de 2 anos, um grupo de crianças com idade média de 7 anos em tratamento conservador e encontramos um aumento da velocidade de crescimento no grupo com *clearance* de creatinina maior que 50mL/min/1,73m<sup>2</sup> de superfície corporal, fato este não observado nas crianças com *clearance* abaixo de 50mL/min/1,73m<sup>2</sup> de superfície corporal<sup>9</sup>.

Na avaliação nutricional de setembro de 2011, a equipe de nutrição composta por nutrólogos e nutricionistas deste mesmo Serviço avaliou os pacientes que realizavam hemodiálise na unidade pediátrica da UNIFESP e observou que a média de escore Z para E/I foi -2,7.

## PATOGÊNESE

Garantir uma nutrição adequada para as crianças com DRC é consenso entre os profissionais, em função do impacto da ingestão proteico-calórica adequada no crescimento e desenvolvimento neurológico, e a associação entre mortalidade e o estado nutricional<sup>10</sup>.

O termo caquexia é usado para descrever uma combinação de perda de apetite com aumento do metabolismo de gorduras e massa magra que pode estar presente em várias doenças, incluindo a DRC. No contexto da DRC, a Sociedade Internacional de Metabolismo e Nutrição Renal (ISRNM) propôs o termo perda energético-proteica para descrever um estado de diminuição das reservas de proteína e energia do organismo. O ISRNM sugere que a caquexia fique reservada para os casos mais graves de perda energético-proteica<sup>5</sup>.

A diferença entre desnutrição e caquexia também é importante nos pacientes com DRC. A desnutrição ocorre em condições que resultam na inadequada ingestão de nutrientes, apesar do apetite mantido, e manifesta-se pela perda de peso associada a respostas metabólicas protetoras, como redução no metabolismo basal e preservação da massa magra, em detrimento da gordura. Na caquexia, por sua vez, o indivíduo é anoréxico e não ocorre redução na taxa do metabolismo basal; logo, o gasto energético em repouso é elevado, como nos pacientes com DRC. Além disso, nos pacientes com caquexia, a massa magra é consumida e os estoques de gordura permanecem subutilizados<sup>11</sup>.

A anorexia é definida como perda do apetite e saciedade precoce, com frequência acompanha a caquexia e é fator comum nas crianças com DRC, contribuindo para o atraso de crescimento neste grupo. É causada por uma combinação de fatores, que incluem alteração do paladar, refluxo gastroesofágico, atraso no esvaziamento gástrico, disfunções hipotalâmicas, aumento do triptofano cerebral e elevados níveis de citocinas, incluindo leptina, interleucina (IL)-1, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF)<sup>10</sup>.

A leptina é o hormônio da saciedade produzido pelo tecido adiposo, que atua inibindo o apetite e aumentando seu gasto energético. Nos pacientes com DRC, a leptina está muito aumentada, de maneira desproporcional à quantidade de gordura corporal, sendo devido à redução da função renal, por ser o rim um dos principais sítios de clareamento das leptinas circulantes. A grelina também é um hormônio que atua na patogênese do atraso de crescimento da DRC. É produzida principalmente no estômago e em pequenas quantidades no rim. Atua por estimulação da liberação do hormônio de crescimento, aumentando a ingestão de alimentos e promovendo ganho de peso. A grelina aumenta após o jejum e é mais elevada nas pessoas magras, em comparação com as obesas, e está aumentada nos pacientes com DRC devido à deterioração da função renal, que diminui o clareamento deste hormônio<sup>12</sup>.

Naufel *et al* avaliaram crianças com DRC, acompanhadas no setor de Nefrologia Pediátrica da UNIFESP, e compararam os níveis séricos de grelina total e a acetilada em crianças com DRC em tratamento conservador, em crianças em hemodiálise e controles normais. Encontraram níveis mais elevados de grelina total nos pacientes em hemodiálise comparados com aqueles sem tratamento conservador e controles. Os níveis de grelina acetilada foram similares entre os grupos, tendo-se verificado que se encontravam elevados os níveis de grelina desacetilada, responsável pela redução do apetite, que tem papel patogênico na ingestão energética dos pacientes pediátricos com DRC. Não encontraram diferenças significativas entre os grupos nos níveis de leptina e GH (hormônio de crescimento), embora o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina) estivesse mais baixo no grupo em hemodiálise, comparado com o grupo controle<sup>13</sup>.

As necessidades energéticas das crianças com DRC não diferem das saudáveis, mas as necessidades proteicas podem ser maiores nos pacientes em diálise peritoneal, pois ocorre perda de proteínas e aminoácidos no dialisato. Desaconselha-se a dieta hipoproteica nas crianças com DRC, pois isso pode comprometer o crescimento, além de não existirem evidências comprovando que esta dieta atenuaria a progressão da DRC na infância. Não existe dieta-padrão para o doente renal crônico, e algumas modificações e restrições devem ser impostas de acordo com a idade, desenvolvimento e preferências, sempre de maneira individualizada e acompanhada por equipe de nutricionistas qualificados, buscando adequar a ingestão calórica para 100 a 135% da energia diária recomendada para crianças normais da mesma faixa etária<sup>11,14</sup>.

As sondas enterais e gastrostomias estão sendo cada vez mais utilizadas nas crianças com DRC, estando indicadas quando a ingestão de proteínas e calorias está insuficiente, apesar da dieta e medicações prescritas. As crianças estão mais vulneráveis, particularmente nos primeiros 6 meses de vida, quando o crescimento é mais rápido e mais dependente da nutrição. O prejuízo no crescimento, nessa idade, pode afetar a altura final do indivíduo e, apesar da maior vulnerabilidade deste grupo, é também o que melhor responde à adequação nutricional<sup>15</sup>.



A acidose metabólica isoladamente pode contribuir para o atraso no crescimento e deve ser combatida com terapêutica específica. A acidose metabólica também altera o eixo GH-IGF-I, reduz a secreção do GH e o nível sérico do IGF-I, além de desencadear a resistência às ações anabólicas do GH, suprimir a síntese de albumina, induzir a degradação proteica e a descalcificação óssea, uma vez que o cálcio será utilizado como tampão<sup>16</sup>.

A osteodistrofia renal, termo utilizado para as alterações histológicas dos distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da DRC, é potencial causador de deformidades ósseas e atraso no crescimento. Distúrbios no metabolismo mineral e ósseo desenvolvem-se quase inevitavelmente durante a evolução da DRC, envolvendo alterações na homeostase do cálcio, fósforo e magnésio, síntese e secreção do hormônio da paratireoide (PTH) e vitamina D, além de alterações na função e metabolismo ósseo. Caso não haja um tratamento adequado desta situação, podem ocorrer complicações graves e muitas vezes incapacitantes. Suplementação de cálcio e vitamina D deve ser instituída para manter o cálcio sérico dentro da faixa da normalidade e o PTH de acordo com as recomendações do K/DOQI para o *clearance* de creatinina<sup>11,17</sup>.

O tratamento da anemia nos pacientes com DRC também deve ser instituído para melhorar o apetite, estado nutricional e oxigenação dos tecidos por meio da suplementação de ferro e eritropoietina<sup>14</sup>.

O hormônio de crescimento, secretado pela glândula pituitária, é necessário para o crescimento linear durante a infância. Distúrbios no eixo do GH-IGF-I (fator de crescimento *insuline-like*) estão entre os fatores mais importantes e frequentes que contribuem para o déficit de crescimento da DRC<sup>18</sup>. Os níveis de GH circulante estimulam a produção e liberação do IGF-I pelo fígado. Menos de 1% do IGF-I ocorre na forma livre ou bioativa, responsável pelos efeitos biológicos do GH, incluindo replicação celular, síntese de proteínas, homeostase de carboidratos e estímulo do crescimento ósseo longitudinal<sup>19</sup>. Na DRC, há aumento na capacidade de ligação do IGF levando à redução em sua bioatividade, apesar de apresentar níveis séricos normais<sup>20</sup>.

As crianças com DRC têm secreção do GH normal ou alta pela alteração no *feedback* do IGF-I e, além disso, a meia-vida do GH é prolongada devido a uma redução do *clearance* metabólico. Apesar dos níveis normais circulantes de GH e IGF-I, crianças com DRC não têm crescimento satisfatório. O mecanismo que leva à insensibilidade do GH nesses pacientes é complexo e ainda não totalmente esclarecido, no entanto sabe-se que a redução da densidade dos receptores do GH (GHR) nos órgãos-alvo promove resistência à ação do GH. A escassez no GHR é refletida pela redução da proteína ligadora do GH, sendo que esta redução é proporcional à gravidade da disfunção renal<sup>21,22</sup>.

Outro mecanismo de resistência ao GH na uremia é a presença de um defeito de sinalização do pós-receptor de GH. O GH ativa várias vias de sinalização, por meio do *Janus kinase* (JAK)/*signal transducer and activator of*

*transcription* (STAT). A ligação do GH a este receptor ativa o JAK2, que é um receptor associado à tirosina cinase, que fosforila o receptor do GH e várias proteínas da família STAT. Os STATs fosforilados formam dímeros que penetram no núcleo celular, onde ativam ou suprimem seus genes-alvo, tais como IGF-I e outras citocinas sinalizadoras supressoras (SOCS). Devido a estas proteínas reguladoras serem coinduzidas por citocinas inflamatórias, tem sido sugerido que a resistência ao GH na uremia está, pelo menos em parte, relacionada com o estado microinflamatório<sup>11,23,24</sup>.

Na DRC, ocorre ainda atraso no desenvolvimento sexual e no estirão de crescimento próprio da puberdade. A DRC interfere no eixo reprodutivo neuro-hipofisário, provocando um atraso, em média, de 2 anos na gonadarca desses pacientes quando comparados com crianças saudáveis. Na adolescência, esse eixo está alterado e a redução no *clearance* renal das gonadotrofinas leva a aumento de seus níveis séricos e redução na secreção pituitária do hormônio luteinizante (LH) bioativo. Além disso, é crucial para a gonadarca que a secreção de LH seja pulsátil, e os pacientes com DRC têm deficiência nesse padrão. No sexo masculino, a DRC é responsável por aumentar os níveis de inibina, um regulador da função pituitária, determinando a redução dos níveis de testosterona livre causando atraso puberal e alteração na função sexual<sup>25</sup>.

## TERAPIA COM GH

Apesar da instituição de nutrição e controle metabólico adequados, algumas crianças não crescem de maneira satisfatória, sendo assim potenciais candidatos à terapia com GH recombinante (GHR). A Declaração do Consenso Norte-Americano sobre Avaliação e Tratamento da Baixa Estatura em Pacientes Pediátricos com DRC de 2006 recomenda considerar terapia com GHR em crianças com DRC após todas as outras potenciais causas de atraso do crescimento terem sido avaliadas e corrigidas<sup>26</sup>. No entanto, a maioria das crianças candidatas a esta terapia não a recebe. Saland e Guisberg estudaram os centros participantes do NAPRTCS para obter as principais razões da subutilização desta terapia, e os três principais motivos foram: 1. relutância do paciente/família em lidar com injeções diárias; dificuldades na obtenção de reembolso para o GHR por parte dos planos de saúde; e 3. falta de interesse em iniciar a terapia em função do transplante iminente<sup>27</sup>.

A administração de GHR aumenta os níveis plasmáticos de IGF-I, que participa em muitos dos efeitos promotores de crescimento do GH. Além disso, o GHR tem efeitos anabólicos, que incluem aumento de peso, restituição da densidade óssea, melhora do perfil lipídico e aumento da massa magra<sup>19</sup>.

Embora o FDA (*Food and Drug Administration*) tenha estipulado que crianças com atraso do crescimento abaixo do 5º percentil de estatura e com DRC com RFG < 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, e as crianças em diálise devam

## CRESCIMENTO APÓS O TRANSPLANTE RENAL

receber o GHR, este tem sido recomendado quando os seguintes parâmetros clínicos estão presentes no momento de instituir a terapia: 1. escore Z < -1,88; 2. dieta nutricionalmente adequada e documentada; 3. acidose corrigida ( $\text{HCO}_3^- > 22\text{mEq/L}$ ); 4. nível de PTH dentro da faixa recomendada para o *clearance* de creatinina<sup>26</sup>.

O uso racional do GHR determina que sejam avaliados alguns parâmetros antes do início da terapia: 1. análise dos níveis de glicose e insulina, pois o GHR pode produzir hiperglicemia e precipitar o *diabetes mellitus*; 2. avaliação dos níveis de PTH, pois o GHR é menos efetivo diante de um hiperparatireoidismo, podendo acentuar a magnitude da osteodistrofia; 3. realização de radiografia de quadril, pois em crianças com DRC pode ocorrer necrose asséptica da cabeça do fêmur e epifisiólise proximal do fêmur; 4. realização de exame de fundo de olho, uma vez que a terapia com GHR pode determinar aumento da pressão intracraniana; 5. ecocardiograma, para avaliar possíveis alterações morfofuncionais cardíacas; 6. determinação precisa de peso e estatura; 7. avaliação dos níveis de IGF-I, que devem aumentar com a instituição do GHR, assim como monitorização de seus valores para avaliar a adesão ao tratamento<sup>6,28</sup>.

A terapia com GHR deve ser suspensa no momento do transplante renal, quando a criança atinge sua estatura-alvo, baseada na estatura dos pais ou p50 de estatura para a idade, ou quando a epífise se fecha. Ela deve ser interrompida nos casos de neoplasia ativa, epifisiólise proximal do fêmur, hipertensão intracraniana benigna e/ou hiperparatireoidismo grave, que é definido como  $\text{PTH} > 900\text{pg/mL}$  para a DRC estágio 5 e  $> 400\text{pg/mL}$  para os estágios 2 a 4<sup>19</sup>.

### EFICÁCIA E SEGURANÇA NA TERAPIA COM GHR

Uma meta-análise de 10 ensaios demonstrou que após um ano de tratamento com GHR na dose de  $28\text{UI/m}^2/\text{semana}$  houve aumento de  $4\text{cm/ano}$  (0,8 escore Z) na estatura desses pacientes. Por outro lado, quando se administrou metade desta dose, esse aumento caiu para apenas  $1,4\text{cm/ano}$ <sup>29</sup>. Outro estudo com 12 crianças com DRC tratadas com GHR desde  $0,5 \pm 0,3$  ano confirmou a eficácia do GHR na faixa etária mais baixa. O escore Z melhorou de  $-2,0 \pm 1,2$  a  $-0,9 \pm 0,9$  entre 0,5 e 2,5 anos de idade<sup>30</sup>.

O seguimento desses pacientes nos estudos randomizados iniciais mostrou melhora no escore Z durante 5 anos de tratamento com GHR, a média de escore Z era  $-2,6$  no início, com melhora para  $0,7$  após 5 anos de terapia<sup>31</sup>.

Quanto à segurança da droga e efeitos colaterais, Fine *et al* não demonstraram aumento significativo na incidência de malignidade, epifisiólise do fêmur proximal, necrose avascular, hipertensão intracraniana benigna, intolerância à glicose, retenção de fluidos, pancreatite, perda progressiva da função renal ou rejeição aguda associada ao transplante<sup>28</sup>.

O *catch-up* no crescimento que ocorre após o transplante geralmente é insuficiente para compensar o atraso ocorrido durante o período pré-transplante. Vários outros fatores influenciam o crescimento pós-transplante renal, tais como a idade do paciente ao ser transplantado, a função do enxerto e a terapia com corticosteroides<sup>32</sup>.

No relatório do NAPTCS 2006, apenas lactentes e crianças em idade pré-escolar (2 a 5 anos) apresentaram *catch-up* do crescimento após o transplante, que ocorreu principalmente nos dois primeiros anos, sem melhora importante após esse período. Estas crianças tinham o déficit mais importante ( $-2,26$  escore Z) e apresentaram melhora de  $0,5$  no escore Z. As crianças em idade escolar (6 a 12 anos) e os adolescentes não apresentaram melhora na estatura após o transplante renal. A desaceleração no crescimento pré-puberal que ocorre na população normal é prolongada após o transplante, ficando a puberdade e a maturação óssea atrasadas. Isso significa que o crescimento é prolongado em relação às crianças normais, no entanto não foi traduzido em ganho final de estatura<sup>33</sup>.

Em 2010, na UNIFESP, Andrade *et al* avaliaram 48 crianças por 5 anos após o transplante renal e não observaram melhora do crescimento durante o período de seguimento. A média de idade no momento do transplante foi de  $10,6 \pm 3,4$  anos e a altura  $130,5 \pm 21,4$  centímetros. O escore Z de estatura após o transplante foi  $-1,85 \pm 1,34$  e não foram relatadas diferenças quanto à função do enxerto, etiologia da DRC ou tipo de tratamento antes do transplante renal<sup>34</sup>.

A terapia com corticosteroides contribui para o prejuízo no crescimento, interferindo no eixo GH/IGF, induzindo a regulação dos receptores do GH e inibindo a síntese de IGF-I, além de modificar o equilíbrio entre os subtipos de IGFBP. O GH exógeno pode reverter esse efeito dos corticosteroides. Além disso, os corticosteroides atuam afetando diretamente a placa de crescimento, por meio da supressão da proliferação dos condrócitos, reduzindo a formação óssea e alterando a ossificação endocondral<sup>35</sup>.

Entre os outros fatores que contribuem para o crescimento pós-transplante incluem-se: tipo de doador, pois os estudos mostraram relação entre doador vivo com melhor escore Z de estatura e melhor velocidade de crescimento nos primeiros 5 anos pós-transplante, quando comparado com os que receberam um enxerto de doador cadáver<sup>36</sup>; transplante preemptivo, pois a diálise está associada a pior crescimento, bem como à presença de acidose metabólica e hiperparatireoidismo secundário, que podem persistir após o transplante renal e ter impacto negativo no crescimento<sup>32</sup>.

O manejo do crescimento em crianças após o transplante renal envolve medidas conservadoras que incluem suporte nutricional adequado, correção de alterações metabólicas, prevenção da doença óssea e protocolos poupadores de corticosteroides. Embora não haja defi-

nição de uma dose precisa de corticoide supressor do crescimento, uma alternativa proposta é a terapia em dias alternados, que está associada à melhor velocidade de crescimento, bem como à retirada precoce destes no pós-transplante ou até mesmo sua não utilização neste caso. Outra alternativa é o uso do GHr nos pacientes transplantados, pois esta pode ser uma terapia substitutiva nas crianças com hiposecreção de GH induzida pelos glicocorticoides, podendo restaurar a bioatividade do IGF naqueles com secreção de GH normal mas com redução da biodisponibilidade do IGF<sup>37</sup>.

Apesar do uso de o GHr em pacientes com atraso no crescimento após o transplante renal não ser aprovado pelas agências reguladoras de drogas norte-americana e europeia e pela Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos, o KDIGO (*Kidney Foundation on Kidney Disease Improving Global Outcomes*) tem recomendado o uso do GHr nos pacientes após transplante renal com estatura abaixo do percentil 3 para idade e sexo<sup>32</sup>.

## CONCLUSÕES

O crescimento em crianças com DRC representa um grande desafio terapêutico, pois o atraso no crescimento resulta de uma série de fatores metabólicos, nutricionais e alterações hormonais. O déficit de crescimento observado nestes pacientes é marcador da gravidade de doença e tem impacto importante sobre o desenvolvimento psicológico e social, podendo levar a alterações cognitivas e comportamentais, incluindo ansiedade, inibição, déficit de atenção, atraso na aprendizagem, afetando, por fim, a qualidade de vida do indivíduo e aumentando a morbidade e mortalidade deste grupo.

O manejo dessas crianças requer abordagem multidisciplinar, incluindo equipe médica, enfermagem, nutricionistas e psicólogos para solucionar todas as questões envolvidas no crescimento e que vão refletir na vida adulta do paciente.

Apesar da comprovada eficácia e segurança do GHr no tratamento das crianças com DRC e no déficit de crescimento, este ainda não é utilizado pela maioria dos pacientes, sendo mais um fator a agravar a situação. No que se refere ao crescimento dos pacientes após o transplante, os estudos são cada vez mais animadores. Apesar de os resultados ainda não serem os ideais, as estratégias mais recentes, incluindo os regimes poupadores de corticosteroides, podem promover melhora no crescimento longitudinal em pacientes transplantados renais.

## Agradecimentos

Ao Prof. Dr. João Tomas de Abreu Carvalhes, Chefe do Setor de Nefrologia Padiátrica da UNIFESP-EPM, pelos inestimáveis estímulo e colaboração.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kokken-Koelega AC, van Zaal MA, van Bergen W *et al.* Final height and its predictive factors after renal transplantation in childhood. *Pediatr Res* 1994; 36: 323-328.
- Tonshoff B, Kiepe D, Ciarmatori S. Growth hormone/insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 279-289.
- Maresh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 41-48.
- Greenbaum LA, Warrandy BA, Furth SL. Current advances in chronic kidney disease in children: growth, cardiovascular and neurocognitive risk factors. *Semin Nephrol* 2009; 29: 425-434.
- Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 615-623.
- Fine RN. Etiology and treatment of growth retardation in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a historical perspective. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 725-732.
- North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) 2008 annual report. Disponível em: <https://web.emmes.com/study/ped/annrpt.html>
- Brecherer AP, Fagundes U, Castro ML *et al.* Avaliação nutricional de crianças com doença renal crônica. *Rev Paul Pediatr* 2009; 27: 148-153.
- Brasileiro RS, Abreu AL, Lopes R *et al.* Growth and anthropometry in children with chronic renal insufficiency under conservative treatment: a 2-year follow-up study. In: 12<sup>th</sup> International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease, 2004, Italia. 12<sup>th</sup> International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease, 2004. p. 118.
- Foster BJ, McCauley L, Mak RH. Nutrition in infants and very young children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011 (in press).
- Secker D, Mak R. Nutritional challenges en pediatric chronic kidney disease. In Geary DF, Schaefer F (eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Mosby Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 743-756.
- Graf L, Candelaria S, Doyle M *et al.* Nutrition assessment and hormonal influences on body composition in children with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14: 215-223.
- Naufel MF, Bordon M, Aquino TM *et al.* Plasma levels of acylated and total ghrelin in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2477-2482.
- Furth S. Growth and nutrition in children with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12: 366-371.
- Norman LJ, Coleman JE, Macdonald IA *et al.* Nutrition and growth in relation to severity of renal disease in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 259-265.
- Maniar S, Kleinknecht C, Zhou X *et al.* Growth hormone action is blunted by acidosis in experimental uremia or acid load. *Clin Nephrol* 1996; 46: 72-76.
- Salusky IB. Bone and mineral metabolism in childhood end-stage renal disease. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1531-1550.
- Mak RH, Cheung WW, Roberts CT Jr. The growth hormone insulin-like growth factor I axis in chronic kidney disease. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 17-25.
- Janjua HS, Mahan JD. Growth in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18: 324-331.
- Lee DY, Park SK, Yorgin PD *et al.* Alteration in insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBPs) and IGFBP-3 protease activity in serum and urine from acute and chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1376-1382.
- Schaefer F, Chen Y, Tsao T *et al.* Impaired JAK-STAT signal transduction contributes to growth hormone resistance in chronic uremia. *J Clin Invest* 2001; 108: 467-475.
- Woelfle J, Billiard J, Rotwein P. Acute control of insulin-like growth factor-I gene transcription by growth hormone through Stat5b. *J Biol Chem* 2003; 278: 22696-22702.
- Chen Y, Biada J, Sood S *et al.* Uremia attenuates growth hormone-stimulated insulin-like growth factor-1 expression, a process worsened by inflammation. *Kidney Int* 2010; 78: 89-95.
- Rabkin R, Sun DF, Chen Y *et al.* Growth hormone resistance in uremia, a role for impaired JAK/STAT signaling. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 313-318.



25. Lane PH. Puberty and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12: 372-377.
26. Mahan JD, Warady BA. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 917-930.
27. Saland JM, Guisberg HN. Lipoprotein metabolism in chronic renal insufficiency. *Pediatr Nephrol* 2007; 12: 157-159.
28. Fine RN, Ho M, Tejani A *et al*. Adverse events with rhGH treatment of patients with chronic renal insufficiency and endstage renal disease. *J Pediatr* 2003; 142: 539-545.
29. Vimalachandra D, Craig JC, Cowell CT *et al*. Growth hormone treatment in children with chronic renal failure: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2001; 139: 560-567.
30. Mencarelli F, Kiepe D, Leozappa G *et al*. Growth hormone treatment started in the first year of life with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1039-1046.
31. Fine RN, Kohaut E, Brown D *et al*. Long term (5-year) treatment of growth retarded children with chronic renal insufficiency (CRI) with recombinant human growth hormone. *Kidney Int* 1996; 49: 781-785.
32. Harambat J, Cochat P. Growth after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1297-1306.
33. Nissel R, Brazda I, Feneberg R *et al*. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int* 2004; 66: 792-800.
34. Andrade MC, Mangia CME, Pereira AM *et al*. Growth following renal transplantation in children and adolescents with end-stage renal disease. In: The 15<sup>th</sup> Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2010, New York. *Pediatr Nephrol* 2010; p1811.
35. Chrysis D, Ritzen EM, Savendahl L. Growth retardation induced by dexamethasone is associated with increased apoptosis of the growth plate chondrocytes. *J Endocrinol* 2003; 176: 331-337.
36. Pape L, Ehrlich JH, Zivicnjak M *et al*. Growth in children after kidney transplantation with living related donor graft or cadaveric graft. *Lancet* 2005; 366: 151-153.
37. Tönshoff B, Mehls O. Factors affecting growth and strategies for treatment in children after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 1997; 1: 176-182.

# LESÃO RENAL AGUDA NO PERÍODO NEONATAL: COMO DIAGNOSTICAR E COMO TRATAR

Nilzete Liberato Bresolin  
Julio Toporovski



## INTRODUÇÃO

Na vida intrauterina os rins fetais têm uma importante função, que é a produção de urina, o maior componente do líquido amniótico na segunda metade da gestação. Assim, quando ocorre falha na função renal fetal por não produzir urina (falha renal intrínseca ou malformação renal) ou por não poder eliminá-la (uropatia obstrutiva), pode ocorrer oligo-hidrâmnio que, dependendo da gravidade, resultará em displasia pulmonar, com alta mortalidade pós-natal precoce<sup>1</sup>. Por outro lado, a partir do momento em que se clampeia e se corta o funículo umbilical, rapidamente se ativam diversos mecanismos fisiológicos para garantir a sobrevivência do recém-nascido (RN). Características fisiológicas e, eventualmente, anatómicas sugerem imaturidade do sistema renal do RN e tais elementos de imaturidade, obviamente, estarão exacerbados nos prematuros. Conhecer os mecanismos pode auxiliar na prevenção de desenvolvimento de lesão renal aguda (LRA) nesta idade. Dentre as funções renais imaturas destacam-se: baixo ritmo de filtração glomerular (RFG) devido a baixo fluxo sanguíneo renal e à alta resistência vascular intrarrenal, capacidade limitada de concentração urinária devido à baixa concentração do interstício medular, resposta diminuída ao hormônio antidiurético, alças de Henle mais curtas e interferência com prostaglandinas. Além disso, existe diminuição da capacidade tubular de reabsorção de sódio devido à menor resposta à aldosterona, contribuindo, desse modo, para risco aumentado de hipercalcemia<sup>1</sup>. A nefrogênese mantém-se

até a 34-35 semanas de gestação e, portanto, danos hipóxico-isquêmicos ou tóxicos sobre o rim em desenvolvimento dos RN podem resultar em LRA e complicações a longo prazo, associadas à interrupção potencial da nefrogênese<sup>2</sup>. Por todos estes fatores a incidência de LRA no período neonatal é maior que em fases posteriores da infância, embora o número exato permaneça indeterminado. Isto resulta da falta de critérios diagnósticos comuns, existência de casos caracterizados por oligúria transitória nunca reconhecidos, assim como de casos não oligúricos de LRA, mesmos os graves, muitas vezes não diagnosticados<sup>3-5</sup>. Em publicação recente, Ringer<sup>3</sup> reafirma a dificuldade de definir LRA no RN com base em valores específicos de creatinina devido às seguintes razões: os níveis de creatinina sérica do RN após o nascimento refletem a creatinina materna e não a função renal do RN; os valores de normalidade da creatinina dependem da idade gestacional e pós-natal da criança. Além disso, a creatinina reflete a massa muscular e tanto em crianças como em adultos seus valores dependem da idade, do sexo, de condições clínicas (por exemplo, febre) e volume de distribuição<sup>6,7</sup>. Diversos esforços têm sido feitos para melhorar a avaliação da função renal do RN, testar definições e sistemas de classificação, e também desenvolver novos biomarcadores de LRA<sup>4,5,7</sup>. O prognóstico do RN com LRA é variável e dependente de comorbidades e comprometimento de outros órgãos e, também, da doença de base que resultou em LRA<sup>1,3,8</sup>. A taxa de mortalidade pode ser tão alta quanto 61% nos pacientes com disfunção de múltiplos órgãos e sistemas.

Recentemente, autores demonstraram que o dano renal apresenta impacto independente na sobrevida dos RN mesmo após correção para comorbidades, complicações e gravidade da doença<sup>1,3,9</sup>. Há, ainda, o risco substancial de dano renal futuro independente da etiologia, e estudos clínicos e experimentais têm chamado a atenção para a importância do acompanhamento, a longo prazo, dos pacientes com diagnóstico de LRA<sup>2,4,10</sup>. Diversos autores apontam a necessidade de monitorização rotineira da função renal, proteinúria e hipertensão arterial mesmo quando a creatinina apresenta valores normais para a idade da criança no momento da alta e destacam que alteração em qualquer destes itens pode demorar anos para aparecer<sup>2,4,6,10-12</sup>. O diagnóstico precoce e a instituição imediata das medidas terapêuticas adequadas a cada situação clínica podem alterar o curso e a gravidade do comprometimento renal e influenciar na morbidade e mortalidade do paciente na fase aguda e em fases posteriores da vida. Neste contexto, serão abordados a seguir fatores relacionados à avaliação da função renal do RN, assim como novos critérios diagnósticos e de monitorização de LRA no período neonatal.

### CARACTERÍSTICAS DO RIM DO RN

O rim do RN é particularmente propenso ao desenvolvimento de LRA por funcionar com RFG muito baixo, o qual é mantido por delicado balanço entre forças vasodilatadoras e vasoconstritoras. Embora este RFG seja suficiente para manter o crescimento e desenvolvimento em condições normais, estes baixos valores limitam a adaptação funcional pós-natal ao estresse (endógeno e exógeno), principalmente em RN de muito baixo peso, devido à prematuridade ou restrição de crescimento intrauterino<sup>13</sup>. Além disso, há influência de outros fatores, incluindo a pressão sanguínea sistêmica baixa, a alta resistência vascular renal e o baixo fluxo sanguíneo renal. Em RN, o fluxo sanguíneo renal equivale a 3 a 7% do débito cardíaco, enquanto em adultos equivale a 25%. Ao nascer ocorre, por falta de fluxo sanguíneo placentário, aumento gradativo do fluxo sanguíneo renal, atingindo valores de adulto aos 2 anos<sup>13</sup>. Particularmente importante é o fato de que a nefrogênese se mantém até 34-35 semanas de gestação e que o ambiente extrauterino não parece ser ideal para o desenvolvimento glomerular<sup>5,8</sup>. Este efeito negativo pode ser exacerbado nos pacientes com LRA<sup>5,8</sup>. Assim, lesões hipóxico-isquêmicas e tóxicas ao rim em desenvolvimento em um RN prematuro podem resultar não apenas em LRA, mas também em complicações a longo prazo associadas a interrupção potencial da nefrogênese. Estudos demonstram, também, que RN pré-termo apresentam risco aumentado de hipertensão arterial, doença renal crônica e síndrome metabólica<sup>5,8,10</sup>. Devido a esta predisposição ao comprometimento renal, a identificação precoce e, sempre que possível, a eliminação dos fatores predisponentes são essenciais para preservar a função renal dos RN.

### COMPROMETIMENTO RENAL AGUDO EM RN

Avanços em medicina neonatal e perinatal têm melhorado a taxa de sobrevida de RN criticamente enfermos, no entanto, as taxas de morbidade e mortalidade são ainda significantes. RN gravemente enfermos estão em risco de desenvolver LRA por estarem comumente expostos a medicações nefrotóxicas e quadros infecciosos que podem resultar em disfunção de múltiplos órgãos e sistemas<sup>8</sup>. A LRA é uma alteração complexa com manifestações clínicas que variam desde disfunção renal leve até quadros graves de lesão renal aguda anúrica<sup>8</sup>. Em RN, 60 a 90% dos casos de LRA são pré-renais em origem, porém, fatores genéticos, também, podem predispor ao desenvolvimento de LRA<sup>3,14-16</sup>. A maioria das causas pré-renais é recuperável com manuseio apropriado, no entanto, conforme citado previamente, alguns pacientes podem evoluir com comprometimento renal a longo prazo<sup>3</sup>. As causas renais primárias representadas por doenças renais congênitas, tais como doença policística autossômica recessiva, hipoplasia renal bilateral, são menos frequentes (11%), e as pós-renais, que respondem por 3% do total dos casos de LRA, resultam de obstrução em rim único, obstrução ureteral bilateral, obstrução uretral (válvula de uretra posterior) ou bexiga neurogênica por mielomeningocele etc<sup>1</sup>. Faz-se necessário lembrar ainda que, em RN, a LRA pode ter início pré-natal em doenças congênitas, tais como as displasias renais com ou sem uropatia obstrutiva, e em doenças genéticas, tais como a doença renal policística recessiva ou devido a gestação em mãe diabética ou uso materno de drogas como inibidores da enzima de conversão de angiotensina I (IECA), bloqueadores de receptores de angiotensina II, antibióticos, anti-inflamatórios não hormonais e drogas ilícitas<sup>1,13,16</sup>. No entanto, assim como ocorre em crianças de mais idade, a LRA é comumente adquirida no período pós-natal intra-hospitalar. Na maioria das vezes, resulta de lesões hipóxico-isquêmica ou nefrotóxicas (aminoglicosídeos, vancomicina, anfotericina e administração de anti-inflamatórios não hormonais para fechamento de ductos arteriovenosos patente), sepse, pós-operatório de cirurgia cardíaca e problemas alimentares<sup>1,3,8,16</sup>. Um grande número de RN que recebem indometacina apresentará comprometimento da função renal, o qual é, usualmente, reversível desde que não haja fatores nefrotóxicos associados. As lesões vasculares (trombose de artéria ou veia renal) também podem resultar em LRA se bilaterais ou se ocorrerem em rim único. A trombose de artéria renal frequentemente se associa a cateterismo de artéria umbilical. A trombose da veia renal tem como fatores predisponentes situações de hemoconcentração ou redução da perfusão renal (sepse, asfixia perinatal, policitemia, mãe diabética, entre outras)<sup>1,5,13</sup>. Além disso, há também as nefrites intersticiais e o comprometimento renal secundário a quadros infecciosos (pielonefrite, sepse, sífilis, toxoplasmose e *fungus ball* obstrutivo secundário à candidíase)<sup>13</sup>.



A lesão pré-renal, usualmente, resulta de redução do fluxo plasmático renal secundário à hipovolemia ou comprometimento do débito cardíaco. Correção adequada destes distúrbios permite, frequentemente, recuperação completa da hipoperfusão renal e restauração da sua função. Por outro lado, a demora em reconhecer e tratar estas condições pode resultar em comprometimento da resposta vascular renal e diminuição do fluxo plasmático renal mesmo após correção da volemia<sup>3</sup>. Em RN saudáveis (apesar de a pressão sanguínea sistêmica e do fluxo sanguíneo renal serem normalmente baixos), o fluxo sanguíneo e a perfusão renal podem ser mantidos mesmo na presença de redução da pressão arterial sistêmica. O mecanismo de autorregulação para a manutenção do fluxo sanguíneo renal ocorre por dilatação da arteríola aferente e constrição da eferente. A mediação resulta do aumento de secreção de catecolaminas (tendo como gatilho a diminuição da perfusão renal) que provoca geração de prostaciclina e prostaglandinas vasodilatadoras, mecanismo este que pode ser afetado por muitas drogas. As catecolaminas também ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que medeia a vasoconstrição eferente. No entanto, se houver contração da volemia, ocorre diminuição da capacidade de autorregulação, colocando o RN em alto risco de desenvolver LRA<sup>3</sup>. Deve-se observar, também, que a filtração glomerular depende da diferença entre a pressão hidrostática transcápsular e a pressão no túbulo proximal<sup>17</sup>. Estudos demonstram que, quando a hipotensão arterial é intensa o suficiente para cair abaixo da capacidade de autorregulação, ocorre hipofiltração e diminuição, da função renal<sup>17</sup>. A imaturidade fisiológica pode acentuar o impacto da redução da pressão hidrostática transcápsular, tornando-a mais importante que a hipovolemia ou a diminuição do débito cardíaco na redução do RFG. A pressão transcápsular também depende da pressão hidrostática no túbulo proximal. Nas situações de lesão tubular com morte celular e ruptura da membrana, pode haver obstrução tubular e aumento da pressão intratubular com consequente diminuição da pressão transcápsular e da filtração glomerular. Pode haver ainda perda ou dano das junções intracelulares com "escapes" de creatinina do túbulo para a circulação, a partir de capilares peritubulares<sup>3</sup>. As alterações nas propriedades da membrana glomerular também podem ser importantes durante a maturação gestacional<sup>3</sup>.

Apesar da alta incidência de LRA em adultos, RN e crianças maiores, até recentemente, a falta de definição universal limitava a capacidade de comparar estudos, prever curso clínico e consequentemente melhorar o seu prognóstico<sup>4,8,16</sup>. Diante desse contexto, a iniciativa de qualidade de diálise aguda (AQDI) realizou, em maio de 2002, na cidade de Vicenza, a Segunda Conferência de Consenso Internacional da AQDI<sup>18</sup>. A AQDI, criada no início dos anos 2000, é composta por nefrologistas e intensivistas, incluindo representação pediátrica. O grupo analisou objetivamente os dados descritos na literatura sobre LRA e os classificou de acordo com sua validade científica. A partir disso, foram propostos e definidos os critérios de LRA para adultos, denominados critérios de RIFLE (risco de disfunção, injúria ao rim, falência da função renal, perda da função renal, estágio final da doença)<sup>18</sup>. Seus detalhes foram publicados em 2004 e estão, atualmente, validados na comunidade científica por meio de diversos estudos que o referenciam<sup>18</sup>. Os critérios de RIFLE definem três graduações de gravidade de LRA – Risco (classe R), Injúria (classe I) e Falência (classe F) – e duas classes de evolução (Perda – classe L – e Estágio Final – classe E)<sup>18</sup>. Nas primeiras três categorias, os critérios de RIFLE padronizam a definição de LRA por meio da estratificação dos pacientes de acordo com mudanças no valor da creatinina sérica e/ou no débito urinário a partir dos níveis basais. Perda da função renal e estágio final da doença definem duas categorias clínicas evolutivas baseadas no tempo de terapia renal substitutiva (TRS) necessário após o início da lesão<sup>18</sup>. Recentemente, Akcan-Arikan *et al*<sup>19</sup> desenvolveram uma versão modificada do RIFLE para pacientes pediátricos (pRIFLE). Os critérios de pRIFLE propostos são baseados na redução do *clearance* de creatinina estimado (eCCL) e/ou débito urinário e têm seus detalhes sumarizados na tabela 85.1<sup>19</sup>. Contudo, até este momento, encontramos apenas um estudo publicado envolvendo a população neonatal criticamente enferma. Duzova *et al*<sup>20</sup>, dos 472 participantes do estudo 154 (32,6%) tinham menos que 28 dias. Do total de participantes, 63% tinham LRA à admissão ou desenvolveram nas primeiras 24 horas. A frequência de pacientes que desenvolveram LRA até 24 horas após a internação foi maior no grupo de RN do que nas crianças com mais de um mês (44,8% e 32,3%, respectivamente). Resultados

Tabela 85.1 – Critérios pediátricos RIFLE modificados (pRIFLE)<sup>19</sup>.

	Clearance de creatinina estimado	Débito urinário
Risco	eCCL redução de 25%	< 0,5mL/(kg/h) por 8h
Lesão	eCCL diminuição de 50%	< 0,5mL/(kg/h) por 16h
Falência	eCCL diminuição de 75% ou eCCL < 35mL/min/1,73m <sup>2</sup>	< 0,5mL/(kg/h) por 24h ou anúria por 12h
Perda	Falência persistente > 4 semanas	
Estágio final	Estágio final de doença renal (falência persistente > 3 meses)	

parciais de um estudo em andamento no Serviço de Neonatologia do nosso hospital demonstram incidência de 20% de LRA em um período de 6 meses (14 de 70 admissões). Dos 14 pacientes, 7 desenvolveram LRA nas primeiras 48 horas de vida. Seis RN foram classificados em pRIFLE-R e um em pRIFLE-I, o que ressalta a importância da monitorização da função renal desde as primeiras horas de internação. Até o sétimo dia, mais três pacientes já tinham desenvolvido a LRA, sendo classificados em pRIFLE-I. Os quatro restantes desenvolveram LRA entre o oitavo e décimo quarto dia de internação. Até o momento observa-se taxa de mortalidade total de 10% (7/70) e de 14,3% (2/14) nos RN que desenvolveram LRA. Publicações de estudos pediátricos baseados nos critérios de pRIFLE começam a abrir a possibilidade de comparação de casos de LRA intercentros<sup>16,19,21,22</sup>.

### DIAGNÓSTICO DE LRA: ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Como na maioria das vezes os sinais e sintomas de LRA são inespecíficos, há necessidade de alto grau de suspeita diagnóstica nos pacientes de risco. Os RN, devido à imaturidade renal, são considerados pacientes de risco. O diagnóstico, como ocorre nas demais doenças, deve ser baseado na anamnese, no exame físico e nos dados laboratoriais e de imagem, buscando informações sobre fatores predisponentes (alterações hemodinâmicas, distúrbios hipóxico-isquêmicos, mãe diabética, uso de agentes nefrotóxicos), aumento do tamanho renal, presença de massa abdominal ou bexiga palpável. Destaca-se que, embora a presença de oligoanúria (definida como diurese inferior a 0,5mL/kg/h por 8 a 12 horas) funcione como um alerta para a possibilidade de LRA, ela não está presente em muitos pacientes e, principalmente, os RN de muito baixo peso apresentam frequentemente LRA com débito urinário normal ou aumentado<sup>1,3,13,23</sup>. Por outro lado, deve-se ressaltar que o início da micção pode demorar até 24 horas em alguns RN normais. E os RN de muito baixo peso podem apresentar fases de oligúria transitória espontaneamente reversíveis<sup>23</sup>. Uma vez que situações que causam LRA pré-renal também podem resultar em LRA propriamente dita (necrose tubular aguda e apoptose), há necessidade de estabelecimento precoce do diagnóstico para que se estabeleça o tratamento adequado e se previna a evolução<sup>3</sup>. Os casos de LRA pré-renal exigem, além das medidas específicas voltadas para a doença de base, manutenção da volemia, do débito cardíaco, da pressão arterial e, sempre que possível, substituir agentes nefrotóxicos por não nefrotóxicos. Nos casos em que isto não seja possível, recomenda-se fazer ajuste da dosagem da droga de acordo com o *clearance* da creatinina<sup>1,13</sup>. Os pacientes com necrose tubular aguda (NTA), após restabelecimento da volemia e instituição de medidas para tratamento da doença de base, necessitam de adequação da oferta hídrica, a qual pode ser restritiva. Neste caso, repõem-se as perdas insensíveis associadas à diurese e perdas anormais,

até que se observe a resposta diurética ou se indique a TRS<sup>23</sup>. Além disso, devem-se estabelecer os mesmos cuidados citados acima em relação aos agentes nefrotóxicos, com atenção especial aos pacientes em TRS já que há drogas dialisáveis e outras não dialisáveis<sup>1,3</sup>. Nos casos de comprometimento da volemia, o déficit de fluido pode ser corrigido com bolo de soro fisiológico de 10 a 20mL/kg por via intravenosa. Havendo LRA pré-renal, pode-se observar diurese em poucas horas. Após correção da volemia, havendo ausência de resposta diurética, pode-se administrar furosemida 1mg/kg, aguardando por diurese de 1mL/kg/h. Não havendo diurese, estabelece-se a hipótese de LRA propriamente dita<sup>23</sup>. Além das situações descritas acima, muitas drogas podem causar nefrotoxicidade<sup>3,16</sup>. Medicamentos comumente associados à LRA, em parte devido a comprometimento tubular, incluem aminoglicosídeos, meios de contraste, anfotericina, agentes quimioterápicos (ifosfamida e cisplatina), aciclovir e acetaminofeno<sup>16</sup>. Exemplificando, a nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos tem como característica LRA não oligúrica e alterações mínimas na urinalise, exigindo, portanto, conforme citado anteriormente, alto grau de suspeita e controle laboratorial para seu diagnóstico. Neste caso, a nefrotoxicidade relaciona-se com a dose, intervalo entre as doses, duração do uso do antibiótico e função renal prévia ao início da terapia com aminoglicosídeo<sup>3,16</sup>. Embora alterações na ultraestrutura glomerular também possam ocorrer, acredita-se que, mais comumente, há lesão tubular por disfunção de lisossomos dos túbulos proximais, reversível com a interrupção da droga. No entanto, deve-se observar que mesmo após a retirada do aminoglicosídeo pode haver aumento dos níveis séricos de creatinina (por vários dias) por persistência da lesão tubular associada aos altos níveis parenquimatosos da droga<sup>16</sup>. Ainda que o processo seja reversível, a LRA associa-se com aumento dos custos hospitalares, maior duração de internação e maiores taxas de mortalidade, justificando esforços para preveni-la<sup>3,8,9,19,21,22,24,30</sup>. Em revisão recente, destaca-se que, semelhante ao que ocorre em adultos, a administração de aminoglicosídeo em dose única diária tem-se tornado prática-padrão também em RN<sup>3</sup>. Em pacientes de risco para LRA, recomenda-se, sempre que possível, utilizar antimicrobianos alternativos<sup>31</sup>. Na impossibilidade desta opção, a função renal deve ser acessada diariamente, concomitante com a monitorização dos níveis séricos da droga. Outro agente potencialmente nefrotóxico é a anfotericina. Neste caso, devem-se optar pelas novas formulações lipossomais que, infrequentemente, causam nefrotoxicidade em RN<sup>3</sup>. Em relação à vancomicina, cujo mecanismo de nefrotoxicidade permanece desconhecido, deve-se considerar a ação nefrotóxica sinérgica de sua associação com aminoglicosídeos e, sempre que possível, utilizar agentes alternativos. Nos pacientes em uso de vancomicina, a monitorização dos níveis séricos é fundamental<sup>31</sup>. Por outro lado, os anti-inflamatórios não hormonais utilizados para tratar *ductus arteriosus* patente, com comprometimento hemodinâmico, podem

agravar a lesão renal. Conforme já relatado, a função renal do RN é mantida a partir de mecanismos autorregulatórios que envolvem dilatação da arteríola aferente e constrição da arteríola eferente (que são prostaglandina-dependentes). Os anti-inflamatórios não hormonais bloqueiam a síntese das prostaglandinas e podem reduzir o RFG e o débito urinário, causando excesso de água livre e distúrbios metabólicos<sup>3</sup>. Os IECA também podem comprometer a autorregulação do fluxo sanguíneo renal por bloquearem a vasoconstrição na arteríola eferente e devem ser utilizados com cautela em RN. Ambos os anti-inflamatórios não hormonais e os IECA quando utilizados pela mãe durante a gestação podem causar impacto sobre a função renal do feto e o RN<sup>3</sup>. Ainda no contexto nefrotóxicidade, deve-se lembrar que a hemólise e a rhabdomiólise, independente da causa, podem resultar em hemoglobinúria ou mioglobulinúria e induzir lesão tubular renal associada a vasoconstrição, precipitação de pigmentos no lúmen tubular e/ou estresse oxidante induzido por heme proteína<sup>16</sup>. Um grupo de pacientes que merece destaque em relação à ocorrência de LRA é o grupo em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Nesses pacientes, reconhece-se pelo menos duas formas clínicas de LRA<sup>25,26</sup>. **LRA precoce** que ocorre no pós-operatório imediato e está mais comumente relacionada ao procedimento cirúrgico (*by pass* cardiopulmonar ou síndrome de baixo débito por disfunção transitória do ventrículo esquerdo, secundária à liberação de radicais livres de oxigênio em resposta à indução do estado inflamatório), ao tempo de circulação extracorporeal (CEC) prolongado ou ao estado de hipotensão transoperatório. A **LRA tardia** que ocorre alguns dias após a cirurgia pode resultar de uso de agentes nefrotóxicos, distúrbios hemodinâmicos, sepsis e disfunção de múltiplos órgãos. Em um estudo realizado, recentemente, em nosso Serviço envolvendo 160 pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, constatamos que 53% das crianças desenvolveram LRA, 18% com risco, 20% com lesão e 14% com falência renal. Os pacientes com LRA apresentaram médias de tempo de CEC maiores que os sem LRA. Estabelecendo um ponto de corte de 70 minutos de CEC, nos pacientes com tempo maior houve maior incidência de LRA. A taxa de mortalidade foi de 4% nos pacientes sem LRA e de 18,8% nos pacientes com LRA e a diferença foi estatisticamente significativa.

Com estas considerações, discute-se a seguir o diagnóstico de LRA, o qual é problemático em qualquer faixa etária, porque tem por base duas anormalidades funcionais: alterações nos níveis séricos de creatinina e oligúria<sup>8</sup>. Ambas as anormalidades funcionais são consequência da lesão renal e não marcadores da lesão propriamente dita<sup>8</sup>. Recentemente, Ringer<sup>3</sup> reafirmou a dificuldade de diagnosticar LRA no período neonatal a partir de valores específicos de creatinina. As concentrações séricas de creatinina nos primeiros dias após o nascimento refletem a creatinina materna e não a função renal do RN<sup>3,8</sup>. Importante também é o fato de que a nefrogênese normal tem início com 8 semanas de gestação e con-

tinua até 34-35 semanas, quando o número de néfrons de 1,6 a 2,4 milhões se aproxima do número de adultos. Assim, dependendo do grau de prematuridade do RN, o RFG aumenta de 10 a 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal durante a primeira semana de vida para 30 a 40 mL/min/m<sup>2</sup> ao redor da segunda semana após o nascimento, concomitante com alterações do fluxo sanguíneo renal (FSR). Recentemente, Schwartz e Furth<sup>27</sup> demonstraram que o RFG aumenta consideravelmente nos primeiros meses de vida. De modo geral, o RFG em RN a termo e em RN prematuro é muito baixa e há grande variação de distribuição dos valores normais de creatinina, dependendo do nível de prematuridade e idade do paciente (Tabelas 85.2 e 85.3)<sup>3,8,27-29</sup>. Conforme demonstrado nas tabelas 85.2 e 85.3, valores de creatinina correlacionam-se com a idade gestacional e são maiores nos mais imaturos e na idade pós-natal<sup>3,28-31</sup>. Em RN a termo, as concentrações normalmente aumentam nas primeiras 24 a 36 horas após o nascimento, subsequentemente diminuem e estabilizam em torno de 0,5 mg/dL ao redor do quinto dia de vida<sup>29</sup>. Em prematuros, o valor de pico ocorre entre 2 e 3 dias após o

Tabela 85.2 – Valores de creatinina plasmática ao nascimento<sup>3</sup>.

Idade gestacional (semanas)	Creatinina mg/dL
23 a 26	0,77 a 1,05
27 a 29	0,76 a 1,02
30 a 32	0,70 a 0,80
33 a 45	0,77 a 0,90

Adaptado de: Ringer<sup>3</sup>.

Tabela 85.3 – Valores normais de creatinina sérica em RN a termo e pré-termo (média ± DP).

Idade (dias)	< 28 semanas	28-32 semanas	32-37 semanas	> 37 semanas
3	1,05 ± 0,27	0,88 ± 0,25	0,78 ± 0,22	0,75 ± 0,2
7	0,95 ± 0,36	0,94 ± 0,37	0,77 ± 0,48	0,56 ± 0,4
14	0,81 ± 0,26	0,78 ± 0,36	0,62 ± 0,4	0,43 ± 0,25
28	0,66 ± 0,28	0,59 ± 0,38	0,40 ± 0,28	0,34 ± 0,2

Adaptado de Kim *et al*<sup>29</sup>, Rudd *et al*<sup>30</sup> e Van den Anker *et al*<sup>31</sup>.

nascimento e a estabilização ao redor do sexto dia de vida. Estas variações tornam difícil a utilização de valores isolados de creatinina para diagnosticar LRA e, por isso, frequentemente se utilizam as elevações diárias dos níveis séricos (ou a ausência de redução dos níveis observados ao nascimento) e, mais recentemente, de acordo com os critérios de PRIFLE, a redução do *clearance* da creatinina ou do débito urinário<sup>3,5,19,20</sup>. Em termos práticos, o RFG pode ser estimado utilizando-se a fórmula de Schwartz que utiliza a concentração sérica da creatinina em mg/dL, a estatura do paciente em cm e uma constante K.



Esta constante K está relacionada com a massa corporal e com a excreção urinária da creatinina e pode ser aplicada em RN a termo em RN prematuros<sup>28,32</sup>.

$$\text{Em RN prematuros: RFG estimado (mL/min/1,73m}^2) = \frac{0,33 \times \text{estatura (cm)}}{\text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

$$\text{Em RN a termo: RFG estimado (mL/min/1,73m}^2) = \frac{0,45 \times \text{estatura (cm)}}{\text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

A creatinina, conforme citado anteriormente, é um produto metabólico da creatina e da fosfocreatina muscular e relaciona-se à massa muscular de cada paciente<sup>7,8</sup>. Estudos em adultos e crianças demonstram que os níveis séricos da creatinina variam também com idade, sexo, conteúdo de carne da dieta, estado nutricional, estado catabólico, presença de doença hepática e volume de distribuição (que pode estar subitamente aumentado durante a ressuscitação volêmica do paciente gravemente enfermo)<sup>33</sup>. Há também condições que aumentam a produção de creatinina (traumatismo muscular, febre e imobilização) e condições que diminuem sua produção (doença hepática, redução da massa muscular) que devem ser consideradas na interpretação dos seus níveis séricos<sup>33</sup>. Deve-se destacar, ainda, que estudos recentes têm questionado a sensibilidade da creatinina no diagnóstico inicial de LRA. Mesmo pequenas alterações nos seus níveis séricos, nas primeiras 48 horas de pós-operatório de cirurgia cardíaca, estão associadas com aumento significativo na mortalidade<sup>34</sup>. Esta última observação pode traduzir o fato de que a concentração sérica de creatinina pode não se alterar até que 25 a 50% da função renal tenha sido perdida e, portanto, podem ser necessários dias antes que ocorra aumento dos seus níveis<sup>8</sup>. Outro ponto importante é que diferentes métodos de dosagem dos níveis de creatinina (Jaffe × enzimático) podem produzir resultados diferentes. Quando a dosagem é realizada por meio do método de Jaffe, os níveis séricos de bilirrubinas podem causar redução artificial da creatinina, e algumas drogas tais como as cefalosporinas podem produzir elevação artificial destes valores<sup>8</sup>. Especificamente, em relação à interferência das bilirrubinas com o método de Jaffe deve-se lembrar que RN prematuros apresentam níveis normais de bilirrubinas ao nascimento, as quais aumentam nos primeiros dias de vida e retornam ao normal após algumas poucas semanas<sup>8</sup>. Em termos práticos, ainda que existam questionamentos, para a adequação das doses dos medicamentos administrados aos pacientes com comprometimento da função renal, empregam-se tabelas que sugerem ajustes das dosagens a partir do *clearance* estimado da creatinina<sup>28,35</sup> (Tabela 85.4). Estes ajustes são particularmente importantes para adequação das drogas de eliminação renal cuja administração inadequada pode ocasionar nefrotoxicidade e ototoxicidade<sup>3</sup>. Obviamente, uma vez que se utiliza a creatinina plasmática para avaliar o RFG, os resultados obtidos estão sujeitos a todas as limitações relacionadas à creatinina descritas anteriormente. A ureia sérica, gerada a partir do catabolismo de aminoácidos no fígado, é livremente filtrada pelo glomérulo. No entanto,

Tabela 85.4 – Ritmo de filtração glomerular (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) em recém-nascidos<sup>32</sup>.

IG (semanas)	ClCr	Idade pós-natal		
		1ª semana	2ª semana	3ª semana
25 a 28	ClCr corrigido	5,6-16,4	9,3-21,7	25,9-68,9
29 a 37	ClCr corrigido	9,7-20,9	14,9-42,5	33,0-70,0
38 a 42	ClCr corrigido	25,8-54,5	41,0-90,6	74,0-117,4

Dados representam a variação. Adaptado de Schwartz *et al*<sup>32</sup>. Clcr = *clearance* de creatinina

Tabela 85.5 – Índices urinários em LRA pré-renal e LRA intrínseca<sup>3</sup>.

	Osmolalidade urinária (mOsm/L)	Na urinário (mEq/L)	FENa (%)
Pré-renal (crianças)	400-500	< 10-20	< 1,0
Pré-renal (RNT a termo e prematuros)	> 350	< 20-30	< 2,5
LRA por NTA	< 350	> 30-40	> 2,0

Adaptado de Ringer<sup>3</sup>.

diferentemente da creatinina, apresenta 40-50% de reabsorção no túbulo proximal ou no túbulo coletor medular. Seus valores são menos úteis do que os da creatinina para monitorização da função renal porque os níveis séricos sofrem influência do hipercatabolismo, quantidade de proteína da dieta, presença de sangramento gastrointestinal e da reabsorção tubular que pode estar elevada nos estados de hipoperfusão renal<sup>33</sup>. Pode-se observar ainda elevação da ureia, desproporcional ao aumento da creatinina nas seguintes situações: uso de corticoides, uso de tetraciclina ou diante de qualquer estímulo inflamatório que aumente a síntese de ureia. Em relação à urinálise, nos casos de LRA propriamente dita, podem-se observar cilindros granulados e proteinúria em graus variáveis. Devido à perda da capacidade de conservar água e sódio, ocorre diminuição da osmolalidade urinária, aumento da concentração urinária de sódio e da fração de excreção de sódio (FE<sub>Na</sub>)<sup>16</sup>. Estes índices podem auxiliar na diferenciação entre LRA pré-renal e LRA propriamente dita causada por NTA<sup>3</sup> (Tabela 85.5). Destaca-se, no entanto, especialmente em RN pré-termo, devido à imaturidade tubular renal, que a utilidade destes índices é limitada<sup>3</sup>. Além disso, estes devem ser obtidos antes da administração de diuréticos de alça ou tiazídicos e de aminas simpaticomiméticas que determinam natriurese, podendo interferir com os resultados<sup>1,13</sup>.

## INVESTIGAÇÃO POR IMAGEM

A ultrassonografia (US) e a análise da perfusão da artéria renal por Doppler são úteis na avaliação de rins com

comprometimento ou ausência de função. Cintilografia renal com mercaptoacetilglicerina (MAG3) pode ser realizada logo após o nascimento<sup>23</sup>. A cintilografia renal com MAG3, juntamente com a US, fornece informações sobre o trato urinário (tamanho, forma, dilatações, obstruções, massas), sobre o parênquima renal (presença de cistos, aumento da ecogenicidade e perda da diferenciação corticomedular na NTA, atrofia renal etc.) e sobre a permeabilidade dos vasos renais<sup>13,23</sup>. A uretrocistografia miccional auxilia no diagnóstico de causas pós-renais de LRA<sup>23</sup>. Embora a urografia excretora (UGE) seja um ótimo exame para a avaliação estrutural do rim, o contraste iodado é nefrotóxico e pode agravar a LRA e este exame deve ser evitado. O ácido dietileno-triaminopentacético (DTPA) com furosemida e a uorressonância magnética vêm substituindo a UGE.

### NOVOS BIOMARCADORES

Conforme relatado anteriormente, alterações precoces na função renal, medidas por meio de pequenas variações nos níveis séricos de creatinina, podem refletir lesões renais significativas e associar-se a altas taxas de morbidade e mortalidade<sup>16,24,30,31</sup>. Isto ocorre porque a concentração de creatinina é considerada, por muitos autores, um marcador pouco sensível e tardio do comprometimento da função renal. Assim, diversos são os estudos recentes voltados à pesquisa de novos biomarcadores de comprometimento renal<sup>8,16</sup>. Entre eles, destacam-se os níveis séricos e urinários da lipocalina neutrofil gelatinase associada (NGAL), a interleucina 18 (IL-18), a molécula-1 de lesão renal (KIM-1) e a cistatina C sérica<sup>8,16</sup>. A NGAL apresenta expressão significativa após isquemia renal. Seus níveis séricos e urinários estão elevados em modelos humanos de LRA, incluindo RN em pós-operatório de cirurgia com *bypass* cardiopulmonar, assim como em populações pediátricas gravemente enfermas<sup>8,37,38</sup>. Os níveis de IL-18 estão elevados em adultos com LRA isquêmica, em RN com LRA após *bypass* cardiopulmonar e em crianças com LRA sem seps, mas não nas crianças com seps e LRA. Este fato (IL-18 não estar elevada em crianças com LRA e seps) justifica a necessidade de que os novos biomarcadores sejam testados em diferentes populações e diferentes situações clínicas<sup>8,38</sup>. Por outro lado, a KIM-1 povém apenas do tecido renal (não há descrição de outras fontes sistêmicas). No entanto, seus níveis podem ser influenciados por uso de drogas nefrotóxicas e por nefropatias prévias à LRA<sup>38</sup>. 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, totalmente reabsorvida e não secretada pelas células tubulares. Tem sido apresentada em diversos estudos como um marcador mais sensível da função renal que a creatinina<sup>38-40</sup>. Zappitelli<sup>39</sup> afirma, em revisão recente, que, em estudos em pós-operatório de cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar (em adultos e crianças), a cistatina C pode elevar-se 1 a 2 dias antes do aumento

da creatinina nos pacientes com LRA. No período neonatal, Armangil *et al*<sup>41</sup> afirmam que, como a cistatina C não atravessa a placenta, seus valores nos RN refletem apenas seu RFG e não o da mãe, como ocorre com a creatinina. Apesar destas considerações, no entanto, há limitações em relação à dosagem de cistatina C que devem ser registradas e que incluem os custos elevados e o fato de não ser facilmente disponível. Há também opiniões controversas sobre possíveis fatores a influenciar seus níveis. Andersen *et al*<sup>43</sup> afirmam, também, que a sensibilidade da cistatina C para detectar redução do RFG parece ser superior ao da creatinina, especialmente em crianças com massa muscular menor. Há, no entanto, necessidade de novos estudos para avaliar a influência dos níveis de proteína C-reativa, do uso de corticoide, de disfunção da tireoide e diabetes descompensada na sua dosagem. Obviamente, a sensibilidade e especificidade destes biomarcadores deverão ser validadas em estudos clínicos multicêntricos. De qualquer forma, a disponibilidade de um painel de biomarcadores revolucionará os cuidados de pacientes gravemente enfermos, porque, ao permitirem o diagnóstico da LRA em poucas horas após ocorrência da lesão, garantirão uma abordagem diferenciada destes.

### INTERVALOS SUGERIDOS PARA CONTROLE DA FUNÇÃO RENAL

Dependendo da condição clínica do paciente e dos medicamentos que estiverem sendo utilizado, pode ser necessário controle diário da função renal. Havendo comprometimento da função renal, sempre que possível, deve-se solicitar nível sérico diário de aminoglicosídeos e vancomicina. Com estes dados faz-se o ajuste das doses de acordo com o *clearance* da creatinina e, nos pacientes em procedimento dialítico, de acordo com a eliminação ou não da droga através do método de diálise<sup>36</sup>.

### MANUSEIO DA IRA NO RN

Feitas as considerações sobre etiologia, fisiopatologia e diagnóstico, passaremos agora para o manuseio, propriamente dito, da LRA no RN. Conforme discutido anteriormente, deve-se iniciar com a prevenção da lesão renal a partir da identificação dos pacientes de risco e eliminação, sempre que possível, dos fatores predisponentes, além do tratamento da doença de base e manutenção da homeostase. Estas medidas visam limitar ou prevenir novas lesões renais. Os pacientes de risco são os anoxiados por problemas pré ou pós-natais, filhos de mães que fizeram uso de drogas (por exemplo, AINE, IECA), filhos de mãe diabética, chocados de qualquer etiologia, em uso de drogas tais como AINE, IECA, aminoglicosídeos, vancomicina, anfotericina, submetidos a cateterismo de vasos umbilicais, pacientes com hemólise maciça e rhabdomiólise (que podem evoluir com hemoglobinúria), pacientes com rhabdomiólise secundária a quadros infecciosos ou metabólicos (distúrbios do fósforo, potássio,

cálcio ou sódio). A hemoglobinúria e a mioglobulinúria podem ser tóxicas para as células tubulares e causar vasoconstrição renal, resultando em LRA<sup>3,16,31</sup>. Nestes pacientes, devem-se eliminar os fatores predisponentes a partir do restabelecimento da homeostase hidreletrolítica, adequação da oxigenação, substituição de drogas nefrotóxicas, alcalinização da urina, hidratação agressiva e utilização de diuréticos nos casos que, eventualmente, respondam com diurese. Nos pacientes com LRA já estabelecida, devem-se instituir imediatamente as medidas conservadoras e, se necessário, o tratamento dialítico. O tratamento conservador deve incluir as medidas para manutenção da homeostase (adequação da oferta de oxigênio - O<sub>2</sub>, otimização do débito cardíaco e da oferta de fluidos de acordo com o estado volêmico e com a idade do paciente, correção de distúrbios hidreletrolíticos e acidobásicos) e adequação do suporte nutricional às necessidades do paciente<sup>5,8,13</sup>. A furosemida, que parece não interferir no curso da LRA estabelecida, tem seu uso justificado na tentativa de manutenção da homeostase hídrica e eliminação de potássio nos pacientes que respondam ao seu uso com diurese<sup>44</sup>. Além disso, tem como vantagem inibir o mecanismo de contracorrente na alça ascendente de Henle e assim diminuir o consumo de O<sub>2</sub> na medula renal externa. O aumento do fluxo urinário tubular minimiza os riscos de obstrução tubular por restos celulares ou *debris*. Por outro lado, as desvantagens do seu emprego incluem: ototoxicidade, nefrotoxicidade principalmente por uso em bolo e em altas doses. Pode ocorrer, também, persistência de *ductus arteriosus* patente devido à estimulação de prostaglandina E<sub>2</sub>, furosemida induzida, risco de calcificação renal (por aumentar a eliminação de cálcio na urina) e, ainda, resistência diurética por uso crônico da droga<sup>43</sup>. Esta última condição, resistência diurética, deve ser suspeitada em pacientes em uso crônico da droga nos quais ocorre redução da diurese sem alteração da função renal ou da oferta de fluidos. Esta situação resulta da hipertrofia das células do túbulo distal para compensar a elevada oferta de sódio a este segmento tubular. Essa doença deve-se à inibição do mecanismo de contracorrente devido ao uso prolongado da furosemida e pode ser tratada com associação de diuréticos tiazídicos, os quais também atuam na prevenção da nefrocalcinose<sup>43</sup>. Em relação ao modo de administração, se em bolo ou contínuo, estudos demonstram que a infusão contínua promove manutenção da diurese com menor ototoxicidade em relação ao uso convencional de bolo intermitente. Deve-se observar que o emprego da furosemida está contraindicado nas situações de anúria, depleção de volume e coma hepático<sup>43</sup>. Quanto ao uso de **dopamina** em RN com LRA, a maioria dos autores concorda que RN hipotensos, que não respondam à administração de fluidos, requerem o uso de drogas inotrópicas e vasoativas para adequação do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo renal. No entanto, embora a dopamina efetivamente aumente o débito cardíaco e o fluxo sanguíneo renal, promovendo vasodilatação, com consequente melhora do débito urinário e da natriurese,

ela também apresenta efeitos colaterais importantes<sup>5</sup>. Estes incluem: risco de arritmia, desenvolvimento de *shunt* intrapulmonar e comprometimento da resposta de linfócitos T. Diversas meta-análises concluíram que seu uso para tratamento e prevenção da LRA não se justifica com base nas evidências clínicas atuais<sup>45</sup>. Em relação ao **suporte nutricional**, é importante lembrar que a restrição de proteína não se aplica a RN gravemente enfermos devido não só ao risco de perda de massa corporal (devido à associação comum com hipermetabolismo), mas também ao risco de disfunção orgânica e déficit imunológico<sup>5</sup>. E assim nos casos em que houver dificuldade na manutenção do balanço hídrico, deve-se indicar terapia renal substitutiva (TRS) para adequação do suporte nutricional. Na escolha da via de administração, se o trato gastrointestinal estiver intacto e funcional, deve-se optar por alimentação enteral. A opção deve ser leite materno ou fórmulas especiais renais com baixo conteúdo de solutos e fósforo. Oferta energética adequada deve ser indicada para promover anabolismo e prevenir hipermetabolismo<sup>12,13</sup>. O hipermetabolismo pode agravar distúrbios metabólicos, tais como hiperfosfatemia, hipercalcemia e acidose<sup>46</sup>. Se a alimentação oral não for tolerada, administrar nutrição parenteral com no mínimo 50kcal/kg/dia, 1 a 2 gramas de proteína/kg/dia (a oferta calórica raramente é atingida em RN oligúrico)<sup>46</sup>. Em relação ao tipo de aminoácidos, embora houvesse controvérsias, a sugestão atual é que se administrem aminoácidos essenciais e não essenciais porque estes, muitas vezes, tornam-se compulsoriamente essenciais.

Além do **tratamento conservador**, o manuseio da LRA necessita, muitas vezes, também da TRS a qual será indicada mais por parâmetros clínicos que laboratoriais. São indicações de TRS as situações de falha no tratamento conservador (acidose metabólica grave, hiperpotassemia com risco de morte, sobrecarga hídrica, hiperuricemia sintomática), dificuldade em adequação do suporte nutricional, pós-operatório de cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar e casos de LRA e mau estado geral. Quanto à escolha do método, deve-se destacar que a preferência por hemofiltração tem aumentado entre os nefrologistas pediátricos em relação à diálise peritoneal (DP), exceto para RN e lactentes pequenos<sup>48</sup>. A DP continua sendo o método de escolha em RN, em diversos países, devido a facilidade técnica, baixo custo e maior relação entre superfície peritoneal e corporal<sup>12,46</sup>. Entre os efeitos indesejáveis da DP estão o aumento da pressão intra-abdominal, que pode resultar em extravasamento e hérnias, redução do retorno venoso e débito cardíaco e da capacidade residual funcional pulmonar por elevação diafragmática. Esta última pode ser deletéria para pacientes com LRA e hipoxemia e deve ser amenizada com banhos de DP com volumes de 5 a 10mL/kg<sup>13,48</sup>. As contraindicações, muitas vezes relativas, incluem: enterocolite necrotizante grave ou complicada, cirurgias abdominais recentes (< 48 horas), defeitos de parede abdominal, diástese hemorrágica, *shunt* ventrículo-peritoneal<sup>13</sup>. Nestes casos há opção da hemodiálise intermitente



(HDI) ou métodos contínuos. A HDI permite correção rápida de anormalidades metabólicas (particularmente importante naqueles casos associados à hiperamonemia por distúrbios do ciclo da ureia) e de situações de hipervolemia. As desvantagens incluem necessidade de heparinização, água altamente purificada e equipe técnica especializada. As contraindicações são: instabilidade hemodinâmica e hemorragia grave<sup>48</sup>. Os métodos de TRS contínuos, por sua vez, apresentam como vantagens: *clearance* de solutos e ultrafiltração contínuos, mimetizando a função do rim, particularmente úteis nos RN hipervolêmicos, com edema agudo de pulmão, necessitando, também, de suporte nutricional parenteral e drogas<sup>5,48</sup>. Não requerem que o paciente esteja estável hemodinamicamente porque, por serem contínuos, permitem retirada lenta de fluidos. E ainda há a possibilidade de correção de anormalidades metabólicas por ajuste na concentração do dialisato<sup>13,48</sup>. As dificuldades dos métodos contínuos incluem, como na HDI, a necessidade de acesso venoso central que permita fluxo sanguíneo adequado, o que pode ser um problema para RN e lactentes pequenos. Há ainda o grande volume do circuito extracorporeal (linhas e dialisadores) que não deve ultrapassar 10% da volemia do paciente (devido ao risco de instabilidade hemodinâmica). Isto obriga, muitas vezes, ao uso de *prime*, preenchimento deste circuito com concentrado de hemácias. Salientam-se, ainda, a complexidade tecnológica e o alto custo do procedimento<sup>48</sup>.

### PROGNÓSTICO DO RN COM LRA

A LRA tem sido reconhecida como fator prognóstico independente em pacientes criticamente enfermos e a mortalidade e os fatores de risco associados têm sido amplamente estudados<sup>9,16,21,22</sup>. Exemplificando, em estudo recentemente publicado por Askenazi<sup>47</sup>, o autor observou, após controle de características demográficas, complicações, comorbidades e intervenções, que a LRA foi fator de risco independente para mortalidade. Estudos semelhantes em adultos e crianças (incluindo um realizado em nosso Serviço) com LRA demonstraram risco relativo de óbito quatro vezes maior nos pacientes com LRA, em comparação com aqueles sem LRA<sup>22,46</sup>. No entanto, há poucas informações sobre o prognóstico dos pacientes que apresentam LRA a longo prazo. Recentemente, estudos clínicos, experimentais e de revisão têm chamado a atenção para a possibilidade de ocorrência de comprometimento da função renal, aparecimento de proteinúria e hipertensão anos após episódios de LRA, mesmo nos pacientes com valores normais de creatinina no momento da alta, independente da sua etiologia<sup>48</sup>. Viaud *et al*<sup>49</sup> demonstraram que, em um acompanhamento médio de 16 anos após episódio de LRA, pelo menos 25% dos pacientes apresentavam marcadores de comprometimento de função renal<sup>48</sup>. Há, portanto, necessidade de monitorização da função renal, controle de proteinúria e dos níveis tensionais destes pacientes a longo prazo<sup>1,4,8,10,16,24,48,49</sup>.

### CONCLUSÃO

Apesar dos avanços em medicina neonatal e perinatal, a avaliação da função renal do RN persiste como um grande desafio. Características únicas dos RN desafiam a habilidade de entendimento e de definição LRA nesta faixa etária. Os estudos sobre o tema são escassos e, na maioria das vezes, baseados em pequeno número de pacientes e realizados em centros únicos. Até o momento, estudos observacionais sugerem que RN gravemente enfermos apresentam altas taxas de LRA, com consequente prognóstico reservado. Além disso, RN com LRA podem evoluir com comprometimento da função renal, presença de proteinúria e hipertensão arterial, necessitando de acompanhamento a longo prazo. A avaliação adequada da função renal representa o primeiro passo para o reconhecimento e tratamento precoce da LRA (eliminação de fatores de risco) e mudança prognóstica a curto e longo prazo de RN criticamente enfermos.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cavagnaro F. Insuficiência renal aguda en recién nacidos. *Arch Latin Nefr Pediatr* 2010; 10: 16-24.
2. Rodrigues MM, Gomez A, Abitbol C *et al*. Comparative renal histomorphometry: a case study of oligonephropathy of prematurity. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 945-949.
3. Ringer AS. Acute renal failure in the neonate. *Neoreviews* 2010; 11: e243-e251.
4. Bresolin NL. Prognóstico em longo prazo da criança com dano renal agudo. *Arch Latin Nefr Pediatr* 2010; 10: 12-15.
5. Andreoli S. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol* 2004; 28: 112-123.
6. Hoste EA, Damen J, Vanholder RC *et al*. Assesment of renal function in recently admitted critically ill patient with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 747-753.
7. Armangil D, Yurdakök M, Canpolat FE *et al*. Determination of reference values for plasma cystatin C and comparison with creatinine in premature infants. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2081-2083.
8. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 265-274.
9. Bresolin NL, Silva C, Hallal A, Toporovski J *et al*. Prognosis for children with acute kidney injury in the intensive care unit. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 537-544.
10. Abitbol C, Bauer CR, Montane B *et al*. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 887-893.
11. Barletta GM, Bunchman TE. Acute renal failure in children and infants. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 449-504.
12. Mogal NE, Emblenton ND. Management of acute renal failure in the newborn. *Sem Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 201-213.
13. Bresolin NL, Freddi NA. Insuficiência renal aguda no período neonatal. In Cruz J, Cruz HMM, Barros RT (eds). *Atualidades em Nefrologia* 7, Sarvier: São Paulo, 2002, pp 386-396.
14. Nobilis A, Kocsis I, Toth-Heyn P. Variance of ACE and AT1 receptor genotype does not influence the risk of neonatal acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1063-1066.
15. Treszl A, Toth-Heyn P, Kocsis I. Interleukin genetic variants and the risk of renal failure in infants with infection. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 713-717.
16. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 253-263.
17. Sheridan AM, Boneventre J. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 427-434.

18. Bellomo R, Ronco CF, Kellum JA *et al.* Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup Acute renal failure – definition, outcomes measures, animal modes, fluid therapy and information technology needs. *Crit Care* 2004; 8: R204-R212.
19. 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.
20. Duzova A, Bakkalogu A, Kalyoncu M *et al.* Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1453-1461.
21. Plotz 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.
22. Freire KMS, Bresolin NL, Farah CF *et al.* Lesão renal aguda em crianças: incidência e fatores prognósticos em crianças gravemente enfermas. *Rev Bras Ter Intensiva* 2010; 22: 99-102.
23. Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1037-1044.
24. Mak RH. Acute kidney injury in children: the dawn of a new era. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2147-2149.
25. Suen WS, Mok CK, Chiu SW *et al.* Risk Factors for development of acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patient undergoing cardiac surgery. *Angiology* 1998; 49: 789-800.
26. Huang SC, Wu ET, Chen YS *et al.* Experience with extracorporeal life support in pediatric patients after cardiac surgery. *ASAIO J* 2005; 51: 517-521.
27. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1839-1848.
28. Vogt BA, Avner ED. The kidney and urinary tract. In Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant*, 7<sup>th</sup> ed. Mosby: St Louis, 2002, pp 1517-1536.
29. Kim MS, Herrin JT. Renal conditions. In Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care*, 6<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer: Philadelphia, 2008, pp 587-607.
30. Rudd PT, Huges EA, Placzek MM. Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life. *Arch Dis Child* 1983; 58: 212-215.
31. Van den Anker JN, de Groot R, Broerse HM. Assessment of glomerular filtration rate in preterm infants by serum creatinine: comparison with insulin clearance. *Pediatrics* 1995; 96: 1156-1158.
32. Schwartz JG, Brian 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.
33. Lameire N, Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 468-475.
34. 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.
35. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: S216-S223.
36. Daschner M. Drug dosage in children with reduced renal function. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1675-1686.
37. Mishra J, Dent C, Tarabish R *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-1238.
38. Devarajan P. The future of pediatric acute kidney injury management – biomarkers. *Semin Nephrol* 2008; 28: 493-498.
39. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2008; 28: 436-446.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Bestic M, Reed MD. Common diuretics used in the preterm and term infant. *Neoreviews* 2005; 6: 392-398.
44. Uchino S, Doig GS, Bellom R *et al.* Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32:1669-1677.
45. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1526-1531.
46. Haycock GB. Management of acute and chronic renal failure in the newborn. *Semin Neonatol* 2003; 8: 325-324.
47. Askenazi DJ. Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birthweight infants: a matched case-control analysis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 991-997.
48. Walters S, Porter C, Brophy PD. Dialysis and pediatric acute kidney injury: choice of renal support modality. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 37-48.
49. Viaud M, Llanas B, Harambat J. Renal outcome in long-term survivors from severe acute kidney injury in childhood. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:151-152.

**Hipertensão Arterial Sistêmica**



# HIPERTENSÃO ARTERIAL NO IDOSO

Sebastião Rodrigues Ferreira Filho



## CONSIDERAÇÕES GERAIS

Por definição da Organização Mundial da Saúde (OMS) são considerados idosos, nos países em desenvolvimento, todos os indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos. No Brasil, segundo o censo demográfico realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2010, este grupo etário supera os 20 milhões de habitantes. Se comparados ao censo divulgado em 2000, nos últimos 10 anos a população idosa brasileira aumentou acima de 15%, destacando o subgrupo com 80 anos ou mais, os considerados muito idosos, que ultrapassa 1 milhão de indivíduos<sup>1</sup>.

A prevalência da hipertensão arterial sistêmica (HAS) aumenta à medida que envelhecemos, em decorrência de vários fatores, entre eles os inerentes às propriedades físicas da parede dos vasos arteriais que, ao longo da vida, sofrem modificações estruturais importantes, tornando-os enrijecidos<sup>2</sup>. Estas modificações, presentes nos grandes vasos arteriais, aumentam os valores da pressão arterial sistólica (PAS) e reduzem os da pressão arterial diastólica (PAD), configurando a chamada hipertensão sistólica isolada do idoso (HSI). A HSI é um fator de risco determinante para o desenvolvimento de eventos morbidos cardiovasculares, tais como insuficiência cardíaca, doença coronariana, acidentes encefálicos isquêmicos e hemorrágicos, demências, doenças vasculares periféricas e progressão para a doença renal crônica.

O aumento da prevalência da HSI, em vários países do mundo, pode ser atribuído à maior longevidade da população, resultante, entre outros, do controle mais efetivo de doenças infectocontagiosas e das vacinações em massa contra as viroses, que normalmente afetam os idosos. Este aumento na prevalência da HSI é mais acentuado nas mulheres e nos indivíduos de raça negra<sup>3</sup>.

A HSI, em passado recente, era relegada a um segundo plano, em que somente os níveis diastólicos eram considerados para início do tratamento com anti-hipertensivos<sup>4</sup>. Hoje sabe-se que, para os idosos, a PAS

é mais importante que a PAD como determinante das complicações para os sistemas cardiovascular e renal. Ensaios clínicos multicêntricos, com grande número de pacientes incluídos, demonstram a importância do tratamento da HSI, na redução de desfechos cardiovasculares<sup>5-8</sup>. Assim, a abordagem aos pacientes com HSI deve constituir-se no objetivo terapêutico de toda a equipe multiprofissional que cuida do paciente idoso.

## DEFINIÇÃO

A VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (VIDBHA)<sup>9</sup>, considerou hipertensão arterial os valores de PAS  $\geq 140$ mmHg e PAD  $\geq 90$ mmHg. Esta definição acompanhou a tendência de outros consensos, como o VII Joint<sup>10</sup>, que não especificou níveis exclusivos para a população idosa. Assim, níveis da pressão arterial sistêmica  $\geq 140/90$ mmHg classificam o indivíduo adulto como portador de HAS, independentemente da faixa etária. Por sua vez, a HSI é definida como aquela cuja PAS é  $> 140$ mmHg e a PAD  $< 90$ mmHg e a diferença entre seus valores é denominada de pressão de pulso (PP = PAS - PAD).

## MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL EM IDOSOS

A aferição dos níveis pressóricos em idosos nem sempre constitui tarefa fácil de ser executada e interpretada pelo profissional da saúde. Devido ao enrijecimento arterial, é comum auscultar os batimentos cardíacos até a desinflação total do manguito, além de outras situações que podem atuar como fatores de confusão na aferição correta da pressão arterial (PA) no idoso, tais como a presença de pseudo-hipertensão e o hiato auscultatório. Os valores da PA também podem ser influenciados por fatores externos, como atividade física, tabagismo, ansiedade, distensão da bexiga urinária, entre outros. A aferi-

ção da PA deve seguir as mesmas normas exigidas para indivíduos mais jovens, especificadas nas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial<sup>9</sup>, reafirmando que nos idosos a presença de hipotensão postural deve ser investigada rotineiramente. Estas situações, enumeradas acima, são comentadas a seguir.

### HIATO AUSCULTATÓRIO

O desaparecimento dos sons de Korotkoff entre a sístole e a diástole, independentemente das movimentos da respiração, é conhecido como hiato auscultatório. Reconhecer a presença deste componente na aferição da PA evitaria erros grosseiros na definição dos valores das PAS e PAD. Um bom método para evitar estes equívocos, em relação à PAS, é palpar o pulso radial previamente ao método auscultatório. O início da pulsação radial, durante a desinsuflação do manguito, deve ser interpretado como o provável valor da PAS, a ser confirmado posteriormente pela ausculta. Para a PAD, durante o método auscultatório, é recomendável continuar o esvaziamento do manguito até 10mmHg abaixo dos valores onde os sons de Korotkoff cessaram (fase V) ou mudaram de intensidade (IV). Pouco se sabe sobre o mecanismo fisiopatológico responsável pelo hiato auscultatório, alguns pesquisadores atribuem o fato ao espessamento da parede arterial e arteriosclerose da carótida.

### HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA

Hipotensão ortostática (HO) é definida como a redução na PAS  $\geq$  20mmHg ou na PAD  $\geq$  10mmHg na PAD, após 3 minutos na posição ortostática, em relação aos níveis obtidos na posição supina em repouso. Entretanto, os pacientes idosos podem apresentar sintomas de hipoperfusão cerebral (tonturas, desmaios, por exemplo) com reduções pressóricas menores que as citadas anteriormente e, nestas situações, também se considera como HO. Do ponto de vista fisiopatológico, a HO pode ser explicada pela atenuação da atividade dos barorreceptores, pelas presenças de doenças degenerativas do sistema nervoso central, atrofia muscular e neuropatias periféricas, entre outras. Convém mencionar um subgrupo importante de indivíduos que apresentam hipotensão na posição ortostática e hipertensão arterial em decúbito. Tais modificações pressóricas podem ser creditadas à variabilidade pressórica, conseqüentes às alterações autonômicas, manifestadas em uma série de doenças neurológicas que acometem os idosos.

### HIPOTENSÃO PÓS-PRANDIAL (HPP)

Os pacientes idosos podem apresentar reduções nos níveis pressóricos sistêmicos após as refeições. Estas modificações são resultantes das variações na resistência periférica e do débito cardíaco desencadeadas pelo processo digestivo. Nos indivíduos saudáveis, após a ingestão alimentar existe vasodilatação esplâncnica acompanhada de vasoconstricção em outras áreas corporais. Durante o processo digestivo, os níveis de catecolaminas circulantes aumentam e o resultado final para indivíduos normais é a manutenção da PA. Nos idosos hipertensos, esta respos-

ta hemodinâmica à ingestão alimentar pode ser inadequada devido a insuficiência autonômica, atenuação da função dos barorreceptores e medicação hipotensora utilizada, entre outros fatores. Em nossos estudos, observamos que o tipo de refeição pode alterar as respostas hemodinâmicas sistêmicas após a ingestão alimentar. Assim, dietas ricas em proteínas não promovem grandes modificações no débito cardíaco (DC) e resistência periférica, ao contrário do que se observa com as refeições cujo principal conteúdo são carboidratos e lipídios, as quais induzem respostas sistêmicas mais pronunciadas, tais como elevações significantes do DC e quedas consideráveis na resistência periférica<sup>11</sup>. Nos indivíduos com HPP acreditamos que os aumentos observados no DC são insuficientes para compensar a redução na resistência periférica observada após as refeições, principalmente após ingestão de carboidratos e lipídios. Além disto, idosos em uso de drogas hipotensoras, teoricamente, poderiam ter respostas hemodinâmicas sistêmicas agravadas diante dos estímulos induzidos pelas refeições.

### PSEUDO-HIPERTENSÃO

Nos idosos, devido à rigidez dos vasos arteriais, a PA aferida por meio de métodos indiretos pode não refletir os valores obtidos utilizando-se de medidas diretas, intra-arteriais. Neste caso, a PA, avaliada rotineiramente com o esfigmomanômetro acoplado aos membros superiores, pode ser superestimada. Esta situação é um achado relativamente frequente nesta faixa etária e denominada de pseudo-hipertensão (PH). A rigidez dos vasos arteriais exigiria maior força pressórica por parte do manguito, a fim de promover a obstrução do fluxo sanguíneo, durante a aferição da PA. Os valores obtidos seriam mais relacionados às características próprias da parede do vaso e não reproduziriam a real pressão do sangue dentro das artérias.

O sinal de Osler tem sido sugerido como um fator indicativo de PH. Este sinal é caracterizado pela palpação das artérias braquial ou radial mesmo após o manguito estar totalmente insuflado, acima dos níveis sistólicos observados, indicando assim a rigidez vascular. Na verdade, a manobra de Osler é um fraco sinal preditivo para a PH e muitos trabalhos na literatura médica não apontam nenhuma correlação significativa entre este sinal e a presença de PH.

Deve-se suspeitar de PH quando não se encontram danos em órgãos-alvo, diante dos elevados valores detectados na PA ou da existência de sinais de hipofluxo em órgãos vitais (tonteiras, dor precordial, entre outros) conseqüentes ao tratamento com hipotensores.

### HIPERTENSÃO DO JALECO BRANCO (HJB)

Definida para aqueles pacientes sem anti-hipertensivos que persistentemente apresentam PA no consultório maior que 140/90mmHg e pressões abaixo de 135/85mmHg fora do ambiente hospitalar. O diagnóstico correto da HJB envolve a utilização da MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial), em que a média aritmética dos valores obtidos durante todo o

dia – fora do consultório médico – deve ser comparada com os valores registrados dentro do ambiente hospitalar ou durante a consulta médica<sup>12</sup>.

## FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO NO IDOSO

Com o envelhecimento, as fibras elásticas presentes na parede dos grandes vasos arteriais fragmentam-se e perdem suas propriedades de amortecimento do fluxo sanguíneo gerado durante a sístole ventricular. Essas fibras elásticas são altamente específicas, essenciais no estiramento da parede vascular e, quando danificadas, são trocadas por fibras colágenas, as quais não conferem a elasticidade desejada à parede vascular arterial. Como consequência, a PAS eleva-se gradualmente durante a vida adulta, enquanto a PAD declina a partir dos 50 anos de idade. As fibras colágenas, o excesso de matriz extracelular e o crescente influxo dos íons  $Ca^{+}$  para as células musculares causam a rigidez da parede vascular observada nos idosos.

Com o entrijecimento dos vasos, a onda gerada pelos batimentos cardíacos, a chamada onda de pulso, aumenta sua velocidade de propagação em direção aos pequenos e médios vasos arteriais. Ao se refletir nas bifurcações dos vasos e nas arteríolas, gera uma onda em sentido contrário, que retorna ao coração, chegando ao início da sístole ventricular. As duas ondas, a que vai em direção à periferia e a que reflete retornando ao coração, ao se encontrarem modificam suas características, resultando em uma onda com maior amplitude e maior profundidade. O ponto mais alto desta onda é a PAS, o mais baixo, a PAD, e a diferença entre elas é a pressão de pulso (PP). Nos idosos, o retorno da onda reflexa ao coração, mais precocemente do que o observado em indivíduos normais, é um dos mecanismos responsáveis pelo aumento dos níveis da PAS e a redução da PAD no idoso.

### CURVA J

Não está claro qual é a PAD mínima que se deve atingir com o tratamento imposto. Aliás, não existe tratamento para a PAS sem que também não se rebaixe os níveis da PAD. Em alguns estudos multicêntricos, como o *The International Verapamil-Trandolapril Study* (INVEST)<sup>13</sup>, o risco de episódios isquêmicos coronarianos aumentou quando a PAD estava na faixa entre 61 e 70mmHg. Este aumento da morbimortalidade descreve uma curva em forma de J, ou seja, a redução dos níveis diastólicos, inicialmente, diminui o risco cardiovascular, mas, a partir de determinados valores de PAD, este risco começa a se elevar novamente. Estudos meta-analíticos têm determinado que a curva J também aparece com a redução acentuada da pressão sistólica<sup>14</sup>.

### HIPERTENSÃO SECUNDÁRIA NO IDOSO

A *estenose de artéria renal* é considerada significativa quando existe obstrução de mais de 70% da luz arterial.

Este estreitamento é capaz de reduzir o fluxo sanguíneo renal, rebaixar as pressões intraglomerulares e ativar o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O aumento da angiotensina II (AII) decorrente da ativação do SRAA eleva a PA e, em consequência, normaliza a pressão de perfusão na área pós-estenotada. Por outro lado, o aumento da concentração de AII no tecido renal promove maior absorção tubular de sódio. Esta retenção de sódio em túbulo proximal é compensada pela natriurese pressórica decorrente do aumento da PA. É importante considerar que o estudo *ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesion)*, que comparou as reduções da PA, por meio da angioplastia da artéria renal, e o tratamento clínico com drogas inibidoras do SRAA, não encontrou benefícios da angioplastia sobre a terapêutica clínica. Não houve diferenças entre os valores obtidos na PA, pós-tratamento, em ambos os grupos avaliados<sup>15</sup>.

Outra causa secundária é a *apneia do sono*, presente em 30% dos adultos com hipertensão arterial. Normalmente, a apneia do sono está relacionada com aumentos na PAD e, nos idosos, é uma das causas de aumentos tanto na PAS quanto na PAD.

*Hiperaldosteronismo primário* também pode ser encontrado em idosos hipertensos e em 70% dos pacientes é causado por adenoma de suprarrenais, usualmente unilateral, apresentando-se clinicamente com elevações nos níveis plasmáticos de aldosterona e rebaixamento da atividade da renina plasmática.

Tanto o *hipertireoidismo* quanto o *hipotireoidismo* podem ser causas de hipertensão arterial nos idosos. Hipertireoidismo subclínico (diminuição de TSH com hormônio tireoideo normal) tem incidência de 1 a 5% nos pacientes com mais de 60 anos de idade. A associação entre esta doença e HSI já foi descrita por alguns autores, mas permanece controversa. Já o hipotireoidismo foi associado à elevação dos níveis diastólicos da PA. Pacientes submetidos à terapia com tiroxina apresentam reduções da PAD após atingirem níveis séricos adequados de TSH. Aqui, novamente, existem controvérsias sobre o papel do hipotireoidismo na elevação da PA em indivíduos idosos.

Devemos lembrar que hábitos de vida sedentários, consumo de bebidas alcoólicas e drogas ilícitas não são exclusivos de grupos etários mais jovens e também podem afetar os níveis pressóricos dos pacientes idosos. Além destes, o tabagismo, a cafeína e os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides devem ser sempre investigados como causas de hipertensão secundária no idoso.

### ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Quanto aos aspectos relacionados ao tratamento do idoso, devemos considerar as seguintes questões:

- a) Existe como prevenir a HA no idoso?
- b) Vale a pena tratar?
- c) Quais os níveis sistólicos e diastólicos desejados?
- d) Quais as medicações indicadas?



## COMO PREVENIR?

O envelhecimento do ser humano é inevitável e a possibilidade de se envelhecer mantendo o sistema cardiocirculatório saudável ainda está distante de uma solução ideal. O tempo, que é abstrato, permite que as alterações fisiopatológicas celulares – que são reais e normalmente desencadeadas por fatores genéticos, ambientais e inflamatórias – aconteçam em alguma fase da vida. Para prevenir estas agressões às células, não existem medicamentos até o momento. Por ora, manter o estilo de vida saudável parece ser o melhor tratamento para conservar os vasos saudáveis no maior período de tempo possível<sup>16</sup>.

## VALE A PENA TRATAR?

### Tratamento não farmacológico

Enquanto os ensaios clínicos com medicação anti-hipertensiva são encontrados facilmente na literatura científica, os estudos não farmacológicos, randomizados, duplos-cego e com número substancial de participantes idosos são escassos. Portanto, para se definir a utilidade de determinadas terapias não farmacológicas, tais como redução do peso corporal, diminuição da ingestão de sal, entre outros, quase sempre baseamos em trabalhos com poucos participantes e publicações pontuais em sua grande maioria.

A seguir apresentaremos algumas evidências científicas, existentes na literatura, sobre terapias não farmacológicas em idosos.

### Restrição de sódio

Existem poucos estudos dirigidos a esta faixa etária da população, mas aqueles já publicados mostram reduções nos níveis de PA consequentes à diminuição na quantidade de sódio ingerida. Cappuccio *et al* demonstraram em 29 idosos hipertensos que, após duas semanas sob dieta hipossódica, houve redução na PA de -6,6/-2,7mmHg<sup>17</sup>. Vários destes estudos, com pequeno número de participantes, integraram a meta-análise feita por Alan *et al*, demonstrando que a restrição de sódio nos idosos é benéfica no rebaixamento dos níveis pressóricos sistêmicos e, ao contrário, o aumento da ingestão de cloreto de sódio provoca incrementos na PA<sup>18</sup>.

### Suplementação de potássio

Os estudos disponíveis na literatura com idosos, abordando a suplementação de potássio na redução da pressão arterial, são muito escassos e mostram modesto rebaixamento da PA após suplementação de potássio na dieta. Katz *et al* submeteram 20 idosos hipertensos a um regime rico em cloreto de potássio por seis meses consecutivos. Ao final, 45% do total de participantes reduziram os valores da PA durante os períodos noturno e diurno<sup>19</sup>. Convém ressaltar que no *Cardiovascular Health Study*, envolvendo 5.888 homens e mulheres acima de 65 anos de idade, o uso de diuréticos, rebaixando os valores da potassemia < 4,1mEq/L, foi associado com riscos de acidentes vasculares cerebrais (AVC) embólicos<sup>20</sup>. Em

estudos posteriores, potássios < 3,5mEq/L correlacionaram com maiores incidências de doença coronariana e AVC<sup>21</sup>.

### Suplementação de cálcio

Morris *et al*<sup>22</sup> avaliaram 125 idosos hipertensos entre 50 e 80 anos de idade. Estes indivíduos receberam 1g de carbonato de cálcio diariamente, durante 12 semanas. Ao final, a redução da PA não se diferenciou do grupo placebo. Por outro lado, Pfeifer *et al*, em 148 mulheres com idade superior a 70 anos, após oito semanas de dieta rica em cálcio e vitamina D, encontraram reduções na PA de -5,7/-6,9mmHg (para o grupo recebendo cálcio) e de -13,1/-7,2mmHg (para o grupo recebendo vitamina D)<sup>23</sup>. Estes estudos apresentam resultados opostos, evidenciando que a suplementação de cálcio na redução dos níveis pressóricos sistêmicos ainda é um assunto inconclusivo.

### Exercício

Posner *et al* avaliaram por quatro meses 247 idosos que caminhavam durante 40 minutos, três vezes na semana. Ao final, encontraram reduções na PA de -5,6/-2,7mmHg<sup>24</sup>. Práticas alternativas, como o *T'ai Chi Yang*, não mostraram superioridade em relação aos exercícios aeróbicos comuns, no rebaixamento dos níveis da pressão sistêmica. Ambos reduziram a PA, significativamente, na mesma intensidade<sup>25</sup>.

### Ioga

Por ser uma combinação de movimentos leves, controle da respiração e meditação, a ioga tem sido especialmente atrativa para os idosos e para aqueles que não têm condições físicas para se engajar em atividades mais rigorosas<sup>26</sup>. Vários estudos publicados têm mostrado os efeitos benéficos da ioga no rebaixamento da pressão arterial, mas muitos destes relatos não são ensaios controlados e com sérias limitações metodológicas. Dois estudos randomizados e controlados foram publicados, um deles, com 33 adultos hipertensos acompanhados por 11 semanas. Ioga foi praticada durante 6 horas semanais e, ao final, a PAS reduziu 33mmHg, contra 4mmHg do grupo sem terapia; o outro foi uma avaliação controlada e randomizada, publicada em revista médica de alto impacto, em que 43 hipertensos foram divididos em dois grupos: com terapia usual e outro com ioga. Houve redução de 26mmHg na PAS do grupo ioga *versus* 9mmHg no grupo controle. No entanto, mais estudos devem ser realizados para confirmar estes efeitos terapêuticos sobre a PA, especificamente para os idosos<sup>27</sup>.

### Controle do peso corporal

A prevalência da obesidade em países industrializados duplicou nos últimos anos e atinge todas as faixas etárias<sup>28</sup>. A redução de peso corporal nos idosos é capaz de diminuir os níveis pressóricos. Perdas de 4,7kg observadas no TONE (descrito a seguir) foram acompanhadas

de diminuição nos níveis de PA. Como toda terapia, a redução do peso corporal, caso seja necessária, deve ser feita sob acompanhamento médico restrito.

#### Outras intervenções

A cafeína é provavelmente uma das substâncias psicoativas mais consumidas no mundo. É considerada por alguns pesquisadores um risco evitável para a hipertensão arterial e seu efeito de vasoconstrição é transitório, capaz de aumentar a resistência à insulina e aumentar a PA, se consumida durante fases depressivas ou de estresses. Por outro lado, outros autores afirmam que o consumo em grandes quantidades é capaz de reduzir a PA. Estes consumidores, quando fazem a substituição pela bebida descafeinada, aumentam os níveis pressóricos. Como não existe consenso nas conclusões, é prudente aconselhar aos idosos hipertensos que não consumam bebidas contendo cafeína.

#### *Trial of Nonpharmacological Intervention in Elderly (TONE)*

O TONE foi um estudo randomizado e cego, elaborado para testar se a perda de peso corporal ou a redução da ingestão de sódio ou ambos poderiam manter os níveis pressóricos sistêmicos normais, após a retirada das drogas anti-hipertensivas em pacientes hipertensos. Os participantes eram idosos, entre 60 e 80 anos de idade, em tratamento monoterápico, mantendo suas PAS menores que 145mmHg e PAD menor que 85mmHg. Foram subdivididos em quatro grupos, a saber: somente perda de peso (redução de 4,5kg do peso corporal), somente redução da ingestão de sódio (< 80mEq de Na/dia), reduções em ambos os parâmetros e, por fim, um grupo controle sem intervenções. Três meses após iniciado o protocolo, as drogas anti-hipertensivas foram retiradas. Os diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio eram as drogas hipotensoras mais utilizadas por estes pacientes. Após 30 meses, os grupos sem intervenção apresentou queda na PA de -0,8/-0,8mmHg, com restrição de sal -3,4/-1,9mmHg, perda de peso -4,0/-1,1mmHg e em ambos os procedimentos -5,3/-3,4mmHg. Além deste fato, foi possível detectar de modo significativo que o

tratamento não farmacológico pode reduzir a necessidade de drogas no controle da hipertensão arterial. TONE também comprova que a restrição de sal e a perda de peso são efetivas no rebaixamento da PA em idosos<sup>29</sup>.

O quadro 86.1 mostra a redução dos níveis pressóricos, quando se aplica as medidas não farmacológicas aos pacientes hipertensos de maneira geral. Para os idosos, algumas recomendações devem ser acompanhadas previamente de criterioso exames clínico, físico e laboratorial, como por exemplo aquela relacionada aos exercícios físicos. Deve-se ter cautela ao orientar idosos coronariopatas e com dificuldades de deambulação.

#### Tratamento farmacológico

A conclusão de que é necessário tratar os pacientes idosos com hipertensão arterial, tanto sistólica quanto diastólica ou ambas, originou de publicações de grandes e importantes ensaios, que demonstraram reduções no risco cardiovascular destes indivíduos com a terapia hipotensora. A *American Heart Association (AHA)* tem desencorajado estudos de curta duração (4 a 12 semanas), envolvendo pequeno número de pacientes na avaliação e comparação entre drogas anti-hipertensivas, pois crê que os objetivos finais destes trabalhos são destinados a impulsionar vendas e mercados compradores. Por outro lado, também incentiva ensaios longos e com muitos participantes com idade superior a 80 anos, pois com os avanços médicos esta seria a faixa etária de maior crescimento populacional nas próximas décadas<sup>30</sup>. Descreveremos a seguir, os estudos em idosos que preservam estas recomendações feitas pela AHA.

#### *I – European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE)*

Foi o primeiro estudo realizado em pacientes com mais de 60 anos de idade. Contando com 840 idosos, este ensaio foi realizado quando ainda não havia certeza se a redução da PAS seria benéfica para os indivíduos nesta faixa etária. A média de idade foi de 72 anos, e o tempo de seguimento, de 4,6 anos. Diuréticos, como a hidroclorotiazida e o triantereno, foram comparados contra placebo. Os resultados demonstraram que, no grupo

Quadro 86.1 – Algumas modificações no estilo de vida e a redução na pressão arterial sistólica.

Modificação	Recomendação	Redução da PAS
Controle de peso	Manter o peso (BMI = 18,5 – 24,9kg/m <sup>2</sup> )	5 a 20mmHg a cada 10 kg reduzidos
Padrão alimentar	Dieta rica em frutas e vegetais, normocalórica e com baixo teor de gorduras saturadas	8 a 14mmHg
Redução do sal	5g de sal/dia (3 colheres das de café, rasas)	2 a 8mmHg
Consumo de álcool	Limitar o consumo e não incentivá-lo	2 a 4mmHg
Exercício físico	Atividade aeróbica suportável, no máximo de dias possíveis por semana	4 a 9mmHg

Adaptado de IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial<sup>9</sup>.

tratado, os valores da PAS foram de 183/101 mmHg para 148/85 mmHg, acompanhados de reduções de 60% na incidência de eventos fatais pós-infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca<sup>6</sup>.

### *II – Hypertension in the Elderly in Primary Care Trial (HEP)*

Foram randomizados 884 pacientes entre 60 e 79 anos de idade. O grupo tratado iniciou com atenolol, alfametildopa e nifedipina. O tempo de seguimento foi de 4,4 anos. Os resultados mostraram redução da PAS e diminuição de 70% nos eventos fatais, decorrentes dos acidentes vasculares cerebrais, porém a mortalidade cardiovascular não apresentou reduções significativas<sup>31</sup>.

### *III – Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP)*

Estudo randomizado, duplo-cego, contra placebo, com a finalidade de verificar os benefícios da redução da pressão arterial em 4.736 pacientes acima de 60 anos de idade em portadores de HSI. É considerado por alguns especialistas o marco histórico na modificação do comportamento médico, diante da necessidade de se tratar o indivíduo idoso portador de HSI. Clortalidona, atenolol ou reserpina foram as drogas usadas no braço ativo. A média de idade do grupo foi de 71,6 anos, e o tempo médio de seguimento, de 4,5 anos. Como resultados, foram observadas reduções: na PAS, nos eventos fatais e não fatais pós-acidentes vasculares cerebrais (ambos 36%) e no pós-infarto agudo do miocárdio (fatais: 33% e não fatais 49%). Neste estudo existiam 583 pacientes diabéticos, não insulino-dependentes, que também apresentaram significativa redução de eventos fatais<sup>7,8,32</sup>.

### *IV – Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)*

Foram avaliados 1.627 pacientes entre 70 e 84 anos de idade, portadores de hipertensão arterial. Este estudo excluiu idosos com PAS acima de 230 mmHg e PAD maior que 90 mmHg. Os idosos com HSI foram excluídos deste ensaio. O *STOP-Hypertension* foi duplo-cego, multicêntrico e randomizado para comparar drogas hipotensoras contra placebo. Os medicamentos usados foram hidroclorotiazida e amilorida, atenolol, metoprolol ou pindolol. A média de seguimento foi de 25 meses. O tratamento reduziu a mortalidade em 43%, e os acidentes vasculares cerebrais, em 47%. Não foram relatados neste estudo nenhum risco com o uso dos betabloqueadores<sup>33</sup>.

### *V – Medical Research Council Trial in Older Adults (MRC)*

O MRC comparou diuréticos, betabloqueadores e placebo nas reduções de eventos coronarianos, cerebrais e na mortalidade total de 4.396 pacientes idosos. Os resultados indicaram que a frequência de acidentes vasculares cerebrais, entre betabloqueador e placebo, não foram diferentes. O grupo com diuréticos apresentou menor taxa de eventos coronarianos quando comparados ao

betabloqueador e, por outro lado, notou-se que a taxa de mortalidade cardiovascular foi maior no grupo usando betabloqueador do que com o diurético. Por muitas razões, o MRC é um ensaio difícil de interpretar e os resultados obtidos podem ter sido tendenciosos, uma vez que o estudo não foi duplo-cego. Além disso, uma grande quantidade de pacientes tratados com atenolol descontinuou suas medicações ou foram perdidos seus seguimentos. A escolha de betabloqueador hidrofílico pode também ter influenciado o resultado final<sup>34</sup>.

### *VI – Cardiovascular Study in the Elderly (CASTEL)*

Foi desenhado para avaliar a prevalência da hipertensão arterial, o risco cardiovascular e a eficácia do tratamento em reduzir a mortalidade de pacientes com idade superior a 65 anos. Desenvolvido no norte da Itália, foram randomizados 1.404 idosos normotensos e 655 hipertensos. Neste último grupo, 304 não receberam nenhuma medicação e 351 trataram com drogas hipotensoras como clonidina, nifedipina ou combinações de betabloqueador com diurético. Após sete anos, a mortalidade total foi de 36,9% no grupo sem intervenção medicamentosa e 22,5% naquele sob tratamento. No grupo normotenso, a taxa de mortalidade foi de 24,2%<sup>35</sup>.

### *VII – Systolic Hypertension in Europe Trial (Syst-Eur)*

Foi desenhado para verificar se a redução da PAS poderia diminuir a frequência de eventos vasculares encefálicos fatais e não fatais. Para tanto, foram incluídos 4.695 indivíduos acima de 60 anos de idade. Foram incluídos idosos com PAS entre 160 e 219 mmHg na posição sentada e maior ou igual a 140 mmHg na posição ortostática. Os medicamentos usados foram nitrendipino, enalapril e hidroclorotiazida. A média de idade foi de 74 anos, e o tempo médio de acompanhamento, de 24 meses. As reduções observadas na PAS foram de -13/-2 mmHg no grupo placebo e de -23/-7 mmHg no grupo com droga ativa. Não houve redução na taxa de mortalidade no grupo tratado. Entretanto, se comparado em conjunto, os eventos morbídicos tais como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e mortes súbitas reduziram em 26%<sup>36,37</sup>. Previamente, em 1987, nosso grupo publicou ensaio com nitrendipino em idosos e concluiu que a droga tinha ação predominante nos níveis sistólicos, rebaixando-os ao longo da terapia. O *Syst-euro* cita este trabalho como um dos poucos abordando o tema do tratamento da HSI à época<sup>38</sup>.

### *VIII – Systolic Hypertension in China (Syst-China)*

Pacientes com hipertensão sistólica isolada foram randomizados neste estudo, cego, contra placebo. Foram incluídos 2.394 indivíduos acima de 60 anos e a média de seguimento foi de 3 anos. Foram prescritos nitrendipino, hidroclorotiazida ou a combinação de ambos. A redução na pressão foi de -11/-2 mmHg no placebo e de -20/-5 mmHg no grupo do nitrendipino. Eventos vasculares cerebrais, fatais e não fatais, apresentaram redução de 38% no grupo tratado<sup>39</sup>.



### IX – Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)

Este estudo avaliou os possíveis riscos e benefícios do tratamento da HSI em pacientes considerados muito idosos,  $\geq 80$  anos, com níveis sistólicos  $\geq 160$ mmHg acompanhados durante um período médio de 1,8 anos. Dois grupos foram formados, sendo que um deles, com 1.912 pacientes, não recebeu tratamento (placebo) e outro com 1.933 integrantes recebeu indapamida com ou sem perindopril. A terapia hipotensora reduziu significativamente o risco de eventos vasculares cerebrais fatais e não fatais em 30%, a taxa de mortalidade decorrente de acidentes vasculares encefálicos em 39%, a mortalidade consequente a causas cardiovasculares e a frequência de insuficiência cardíaca congestiva em 64%. Os resultados evidenciaram, de maneira clara, que o tratamento da HSI nos muito idosos é também benéfico<sup>5</sup>.

### X – Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)

Este é um ensaio não específico para pacientes idosos, no entanto, cerca de 80% dos 42.448 participantes tinham idade superior a 60 anos e 35% com mais de 70 anos. Devido a este fato, o ALLHAT não pode ser ignorado, uma vez que o grande número de integrantes idosos supera muitos ensaios específicos para indivíduos dessa faixa etária. O propósito do estudo foi verificar se novos agentes anti-hipertensivos, tais como inibidores da enzima de conversão da angiotensina I, bloqueadores dos canais de cálcio e alfabloqueadores, reduzem eventos cardiovasculares, fatais e não fatais, comparados com um diurético (clortalidona). Após seguimento médio de 3,2 anos, o alfabloqueador (doxazosina) foi interrompido devido à presença de maior número de eventos cardiovasculares do que aqueles em uso de diuréticos. No grupo tratado com doxazosina, a frequência de insuficiência cardíaca foi 89% mais alta do que a observada no grupo com diurético. Após 4,9 anos, os braços com inibidor da ECA e bloqueador de cálcio foram comparados com a clortalidona, concluindo que o diurético tinha sido mais efetivo no controle da PA do que os outros medicamentos<sup>40,41</sup>.

### QUAIS OS NÍVEIS SISTÓLICOS E DIASTÓLICOS DESEJADOS?

Todos os estudos relatados acima confirmam que a diminuição da PAS, nos indivíduos idosos, é capaz de reduzir o número de eventos mórbidos e a mortalidade cardiovascular. No entanto, restam muitas dúvidas sobre quais seriam os valores ideais, tanto para a PAS quanto para a PAD, a serem atingidos com a terapia anti-hipertensiva.

Staessen *et al*, em estudo meta-analítico, compararam vários destes ensaios clínicos multicêntricos (SHEP, Syst-Euro, Syst-China, HEP, STOP, MRC e outros) e observaram que, em poucos protocolos, os valores médios da pressão sistólica ao final do período estudado era inferior a 160mmHg e os níveis diastólicos raramente inferiores a 90mmHg<sup>36</sup>. Assim, ficava a dúvida se o controle mais

restrito da PA, para valores inferiores a 140/90mmHg, não reduziria ainda mais a morbimortalidade cardiovascular.

O estudo VALISH (*Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study*) analisou 1.500 idosos em dois grupos com esquemas diferentes de tratamento. Um dos braços do VALISH planejava a redução da PAS abaixo de 140mmHg, enquanto o outro mantinha valores entre 140 e 160mmHg para a PAS. Ao final de 42 semanas de seguimento, os pesquisadores constataram que o número de eventos cardiovasculares foi maior no grupo com PAS mais baixa<sup>42</sup>. Outra evidência, de que níveis mais baixos de PAS podem aumentar o número de eventos cardiovasculares e cerebrais em idosos, veio com o JATOS (*Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly*). Neste estudo, o grupo que recebeu tratamento mais intenso e teve sua PAS reduzida para valores inferiores a 140mmHg apresentou maior número de eventos mórbidos cerebrovasculares do que o grupo controle, cuja PAS ficou 9,7mmHg acima<sup>43</sup>.

Para a PAD parece ocorrer o mesmo, ou seja, pressões mais baixas não necessariamente significam menores taxas de morbimortalidade. Cruickshank *et al* demonstraram que em portadores de doença isquêmica miocárdica a redução da PAD para valores inferiores a 85mmHg aumentava o número de pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM), ao contrário daqueles sem doença isquêmica prévia. Desse modo, segundo os autores, a taxa de eventos cardiovasculares, se plotadas em um gráfico, descreve uma curva em J, ou seja, diminuição na taxa de mortalidade cardiovascular, enquanto se reduz a PAD até 85mmHg e, se esta redução persiste, a incidência de IAM aumenta para aqueles pacientes com doença coronariana previamente estabelecida<sup>44</sup>. Estes achados também foram confirmados por Fagard *et al*, que constataram que pacientes coronariopatas aumentaram o risco de eventos cardiovasculares ao reduzirem a PAD para valores inferiores a 70mmHg<sup>45</sup>.

Do ponto de vista prático é recomendada, ao tratar os idosos hipertensos com ou sem suspeita de doença coronariana, a redução lenta dos níveis pressóricos, e especificamente para a PAD, estabilizá-la entre 60 e 70mmHg. A atenção do médico deve ser redobrada ao monitorar os níveis pressóricos dos idosos, devendo ficar atento ao surgimento de quaisquer sinais ou sintomas de baixo fluxo sanguíneo em órgãos vitais. Por último, deve-se ter sempre em mente que o tratamento para reduzir a PAS, simultaneamente, diminui a PAD e tal efeito acontece com a maioria, se não todos, dos regimes terapêuticos escolhidos<sup>46</sup>.

### QUAIS AS MEDICAÇÕES INDICADAS?

De modo geral, a regra básica para a terapia medicamentosa anti-hipertensiva nos pacientes idosos é aquela na qual as drogas hipotensoras são iniciadas na menor dose possível, aumentando gradualmente até doses consideradas máximas, na dependência da resposta pressórica obtida. Se a resposta hipotensora à primeira droga é

considerada insuficiente, uma segunda droga, de classe diferente da primeira, deveria ser acrescentada ao tratamento. Se os diuréticos não forem as drogas inicialmente prescritas, talvez devessem necessariamente serem indicados a seguir, como segundo medicamento a ser adicionado. Entretanto, antes de acrescentar a segunda ou terceira droga ao esquema terapêutico proposto convém lembrar das causas de refratariedade ao tratamento nos idosos, tais como interações com drogas anti-inflamatórias, estados hipervolêmicos naqueles pacientes com déficit de função renal, uso de substâncias simpaticomiméticas, obesidade, tabagismo, entre outras<sup>47</sup>.

A seguir enumeramos as diferentes classes de medicamentos hipotensores (Quadros 86.2 e 86.3).

### Diuréticos

Os diuréticos, como a hidroclorotiazida (HCTZ) e a clortalidona (CLT), constituem a pedra fundamental no tratamento da hipertensão arterial no idoso e geralmente são recomendados como terapia inicial. São relativamente bem tolerados e de baixo custo. Existem diferenças importantes entre a HCTZ e a CLT, tendo a CLT efeito mais prolongado, maior potência natriurética e, portanto, maior probabilidade de desenvolver desequilíbrios hidreletrolíticos e metabólicos. De modo geral, os diuréticos apresentam boa segurança terapêutica, mas alguns efeitos colaterais, tais como a hiperuricemia, a redução da filtração glomerular e a hiperglicemia, podem surgir durante o tratamento. Os diuréticos podem reduzir os eventos mórbidos cardiovasculares, comparavelmente a outras classes de medicamentos hipotensores.

Outras drogas como a indapamida aumentam os níveis glicêmicos, mas não causam hiperuricemia. A furosemida pode ser utilizada em idosos com doença renal crônica não dialítica com os devidos cuidados para não conduzir o paciente à desidratação com piora da função renal e distúrbios hidreletrolíticos. Os diuréticos poupadores de potássio, tipo espironolactona e eplerenona, devem ser indicados com cautela no idoso hipertenso e só devem ser usados após uma avaliação da função renal. A hiperpotassemia, assim como ginecomastias e disfunção sexual são alguns dos seus efeitos colaterais importantes.

### Betabloqueadores

Estas drogas são indicadas para os idosos com HAS e a presença concomitante de comorbidades, tais como arritmias cardíacas, enxaquecas, doença aterosclerótica coronariana ou insuficiência cardíaca. É um medicamento utilizado há vários anos, mas não existem estudos controlados convincentes a respeito do seu efeito hipotensor como monoterapia. Especificamente para idosos coronariopatas, o estudo INVEST (*International Verapamil SR/Trandolapril study*)<sup>48</sup>, observou que o grupo de idosos usando betabloqueador, quando comparado aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina II, não apresentou diferenças significativas no número de óbitos, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Os betabloquea-

Quadro 86.2 – Alguns dos anti-hipertensivos comercialmente disponíveis no Brasil.

Medicamentos	Dose min (mg)	Dose máx (mg)
<b>Diuréticos tiazídicos</b>		
Clortalidona	12,5	25
Hidroclorotiazida	12,5	25
<b>Diuréticos de alça</b>		
Furosemida	20	–
Bumetanida	0,5	–
<b>Poupadores de potássio</b>		
Espironolactona	25	100
Amilorida	2,5	10
<b>Inibidores adrenérgicos</b>		
Ação central		
Alfametildopa	500	1.500
Clonidina	0,2	0,6
Reserpina	12,5	25
<b>Betabloqueadores</b>		
Atenolol	25	100
Carvediol	12,5	50
Propranolol	40	240
<b>Alfabloqueadores</b>		
Doxazosina	1	20
Prazosina	1	20
<b>Vasodilatadores diretos</b>		
Hidralazina	50	150
Minoxidil	2,5	80
<b>Antagonistas do cálcio</b>		
Verapamil retard	120	480
Diltiazem SR	180	480
Anlodipino	2,5	10
Nifedipina retard	20	60
Nitrendipino	10	40
<b>Inibidores da ECA</b>		
Benazepril	5	20
Captopril	25	150
Enalapril	5	40
Ramipril	2,5	10
<b>Bloqueadores do receptor AT1</b>		
Losartana	25	100
Valsartana	80	320
<b>Inibidor direto da renina</b>		
Alisquireno	150	200

Adaptado da IV Diretrizes Brasileiras da Hipertensão Arterial<sup>9</sup>.

**Quadro 86.3** – Combinações fixas de anti-hipertensivos disponíveis no Brasil.

Associações	Posologia
<b>Diurético + diurético</b>	
Hidroclorotiazida + amilorida	25/2,5 e 50/5
Furosemida + espironolactona	20/100
Espironolactona + hidroclorotiazida	50/50
<b>Inibidor adrenérgico central + triantereno</b>	
Alfametildopa + hidroclorotiazida	250/15
Reserpina + clortalidona	25/50
<b>Betabloqueador + diurético</b>	
Atenolol + clortalidona	25/12,5 e outras
Propranolol + hidroclorotiazida	40/25 e outras
<b>Inibidor da ECA + diurético</b>	
Enalapril + hidroclorotiazida	10/25 e outras
Cilazapril + hidroclorotiazida	5/12,5
<b>Bloqueador AT<sub>1</sub> + diurético</b>	
Candesartana + hidroclorotiazida	8/12,5 e outras
Losartana + hidroclorotiazida	50/12,5 e outras
Valsartana + hidroclorotiazida	80/12,5 e outras
<b>Inibidor direto da renina + diurético</b>	
Alisquireno + hidroclorotiazida	150/12,5
<b>Antagonistas do cálcio + betabloqueador</b>	
Nifedipino + atenolol	10/25 e outras
Anlodipino + atenolol	5/25 e outras
<b>Antagonistas do cálcio + inibidor da ECA</b>	
Anlodipino + enalapril	2,5/10 e outras
Anlodipino + ramipril	2,5/5 e outras
<b>Antagonistas do cálcio + bloqueador do receptor AT<sub>1</sub></b>	
Anlodipino + losartana	2,5/50 e outras
Anlodipino + valsartana	5/80 e outras
<b>Antagonistas do cálcio + bloqueador do receptor AT<sub>1</sub> = diurético</b>	
Anlodipino + valsartana + hidroclorotiazida	5/160/12,5 e outras

Adaptado da IV Diretrizes Brasileiras da Hipertensão Arterial<sup>9</sup>.

dores estão associados com efeitos colaterais, tais como depressão, disfunção sexual, hiperglicemias e dislipidemias. No entanto, o nebivolol, betabloqueador com atividade vasodilatadora, parece não apresentar estes efeitos colaterais descritos anteriormente<sup>49</sup>.

### Antagonistas do cálcio (AC)

Os AC constituem um grupo heterogêneo de drogas com efeitos variáveis sobre o coração e vasos periféricos. Pos-

suem diferentes configurações químicas, mas todas são capazes de bloquear a entrada do íon Ca<sup>++</sup> para o interior das células musculares lisas e estriadas. Este efeito reduz o tônus vascular, promovendo vasodilatação do leito coronariano e da circulação periférica. Os AC não alteram a contratilidade muscular cardíaca ou dos músculos esqueléticos. Por reduzir o influxo de Ca<sup>++</sup> para as células, estas drogas têm indicação na hipertensão do idoso, cujo enrijecimento arterial é causado, entre outros, pelo aumento da concentração deste íon no intracelular. Entretanto, alguns efeitos colaterais são descritos com este grupo de drogas, tais como edema de tornozelo, cefaleia, hipotensão postural. Especificamente, o verapamil pode causar constipação intestinal e precipita bloqueios do sistema de condução cardíaco. De modo geral, os AC de primeira geração (nifedipino, verapamil e diltiazem) deveriam ser evitados no idoso com disfunção ventricular esquerda<sup>47</sup>.

### Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA)

Estes medicamentos reduzem a resistência periférica total e não causam taquicardia reflexa. O idoso geralmente apresenta níveis baixos na concentração plasmática de angiotensina e, portanto, estas medicações, teoricamente, não seriam efetivas na redução da PAS, porém vários estudos utilizando-se destes medicamentos, têm demonstrado o contrário. Além de diminuir a PA, os IECA também foram eficazes na redução da morbimortalidade pós-IAM, retardaram a progressão da nefropatia diabética e da nefrosclerose da própria hipertensão arterial. Além disso, estas drogas melhoram a função ventricular sistólica, tornando-se uma boa indicação para tratamento da HAS dos indivíduos idosos. Os IECA podem causar tosse, angioedema e hipotensão postural. Devem ser usados com muita cautela nos idosos que já apresentam redução da função renal, pois podem conduzir à insuficiência renal aguda e/ou hiperpotassemia grave<sup>47</sup>.

### Bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA)

Estas drogas bloqueiam seletivamente os receptores AT<sub>1</sub>, por onde a angiotensina II efetua grande parte das suas ações cardiovasculares conhecidas. Ao promover o bloqueio da AII, reduzem a PAS, a resistência periférica e melhoram a fração de ejeção ventricular. São drogas consideradas de primeira linha e alternativa para aqueles pacientes que não toleram os IECA. A comparação dos BRA com outras drogas, no caso losartano *versus* atenolol, por meio de estudo LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint*)<sup>50</sup>, demonstrou que o grupo tratado com BRA reduziu em maior escala o número de mortes, acidentes vasculares encefálicos, mortalidade cardiovascular e hipertrofia ventricular esquerda quando comparado com o betabloqueador. Os resultados de outros estudos multicêntricos, comparando diferentes tipos de BRA com outras classes de drogas, foram muito semelhantes aos descritos pelo LIFE.



## Inibidores da renina

Alisquireno faz parte deste grupo de drogas, inibindo diretamente a produção de renina. Por si só é capaz de reduzir os níveis da PA, porém tem sua ação magnificada quando adicionado a hidroclorotiazida, ramipril ou anlodipino. Os efeitos colaterais descritos são os episódios de diarreia, não sendo necessária a descontinuação do medicamento na grande maioria das vezes. Convém lembrar que em pacientes idosos, muitas vezes bastante fragilizados, episódios diarreicos podem agravar comorbidades existentes, comprometendo ainda mais seu estado geral.

## Ação central

Drogas anti-hipertensivas, tais como a clonidina e alfa-metildopa, não são consideradas de primeira linha para idosos, devido aos seus inúmeros efeitos colaterais, como a sedação, a bradicardia e a hipotensão postural. Podem apresentar, após suspensão abrupta, o chamado fenômeno de rebote, caracterizado por crise hipertensiva, taquicardia e isquemia miocárdica. Em idosos que não seguem o tratamento corretamente, esquecem as medicações e horários com facilidade; estas medicações, se forem prescritas, devem ser acompanhadas com atenção.

## Vasodilatadores diretos

Minoxidil e hidralazina são vasodilatadores arteriais potentes com pouca ou nenhuma ação sobre o leito venoso. Nestas circunstâncias, desenvolvem taquicardia reflexa com aumento do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio pelo miocárdio. Idosos podem desencadear episódios coronarianos isquêmicos graves com estas drogas, principalmente se já têm histórico de doença isquêmica miocárdica. O uso de medicamentos que reduzem a atividade adrenérgica do sistema nervoso autônomo devem estar associados aos vasodilatadores diretos.

## Combinação de drogas

Os idosos hipertensos seguem as mesmas recomendações propostas para outras faixas etárias, no que diz respeito à associação de drogas anti-hipertensivas. Do ponto de vista teórico, estas combinações podem ter efeitos sinérgicos, melhorando o controle da PA e, em algumas situações, diminuindo os efeitos colaterais advindos do uso isolado de cada uma das drogas. Por outro lado, algumas associações poderiam acentuar os efeitos colaterais e, neste caso, deveriam ser evitadas. As combinações entre os ECAs, BRAs com os AC parecem produzir os melhores resultados na redução dos níveis pressóricos, como também na diminuição de efeitos colaterais indesejáveis, principalmente o edema maleolar descrito para os AC (Quadro 86.3).

## SUMÁRIO

Algumas informações e recomendações importantes devem ser lembradas, baseadas na literatura e consensos médicos<sup>51</sup>:

1. A prevalência da HAS aumenta com o envelhecimento<sup>52</sup>.
2. Nos idosos, a hipertensão é caracterizada por aumento dos níveis sistólicos com valores diastólicos normais ou reduzidos e este padrão está relacionado ao enrijecimento dos grandes vasos arteriais<sup>53</sup>.
3. HSI constitui no principal fator de risco para as doenças que acometem os sistemas nervoso autônomo, cardiovascular e renal<sup>52</sup>.
4. Numerosos estudos multicêntricos demonstraram que o tratamento dos idosos hipertensos reduz a taxa de mortalidade e a prevalência de comorbidades<sup>47</sup>.
5. O controle adequado da PA é conseguido em apenas uma minoria dos pacientes. O uso de vários medicamentos simultaneamente, o custo e a presença de várias comorbidades contribuem para a pequena adesão ao tratamento neste grupo etário<sup>54</sup>.
6. As medidas não farmacológicas devem ser encorajadas durante toda a terapia<sup>55</sup>.
7. A terapia anti-hipertensiva deveria iniciar quando a PAS fosse maior que 140mmHg, para aqueles entre 60 e 79 anos, e maior que 150mmHg, para os idosos com idade  $\geq 80$  anos. Pacientes com níveis abaixo destes valores, apresentando sintomas de baixo fluxo sanguíneo em órgãos vitais, devem ter revistos seus esquemas terapêuticos devido à possibilidade de medicações em excesso<sup>5</sup>.
8. Diuréticos, ECAs, BRAs, ACs e betabloqueadores mostraram-se efetivos na redução do risco cardiovascular em idosos. A escolha de uma destas drogas anti-hipertensivas é dependente da sua eficácia como droga hipotensora, tolerabilidade, presença de comorbidades específicas e custo. Devem ser evitadas terapias que causem distúrbios hidreletrolíticos, disfunção renal e hipotensão ortostática. Muitos idosos necessitarão de pelo menos duas drogas para controle da PA<sup>10</sup>.
9. A iniciação da terapia medicamentosa deve ser feita usando a menor dosagem do medicamento escolhido, com aumentos da dose progressivamente, de acordo com a tolerabilidade do paciente e a resposta pressórica<sup>47</sup>.
10. Rebaixamento dos níveis da PA devem ser feitos com cautela, pois as reduções rápidas ou agudas podem desencadear eventos cardiovasculares isquêmicos graves, principalmente nos portadores de *diabetes mellitus*, naqueles com doenças isquêmicas coronarianas (curva J) e portadores de insuficiência aórtica periférica<sup>56</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estatística IBdGe. XII Censo demográfico 2010. Governo do Brasil; 2010 [cited 2011 29/12/2011]; Available from: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/>.
2. JN B. Treatment of the Elderly Hypertensive: Systolic Hypertension. 4<sup>th</sup> ed. In Izzi JI SD, Black HR (eds). Systolic Hypertension, 4<sup>th</sup> ed. American Heart Association: Philadelphia, 2008.
3. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290: 199-206.

4. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ *et al.* Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25: 305-313.
5. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898.
6. Amery A, Birkenhager W, Brixio P *et al.* Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet*. 1985; 1: 1349-1354.
7. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
8. Applegate WB, Pressel S, Wittes J *et al.* Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2154-2160.
9. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *J Bras Nefrol* 2010; 32(Supl 1): S1-S60.
10. 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.
11. Ferreira-Filho SR, Ferreira AC, Oliveira PC *et al.* Systemic hemodynamic changes in elderly hypertensive patients after ingesting foods with lipid, protein, and carbohydrate contents. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 271-276.
12. Verdecchia P, Staessen JA, White WB *et al.* Properly defining white coat hypertension. *Eur Heart J* 2002; 23: 106-109.
13. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM *et al.* A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-2816.
14. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S *et al.* J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136: 438-448.
15. Mistry S, Ives N, Harding J *et al.* Angioplasty and STent for Renal Artery Lesions (ASTRAL trial): rationale, methods and results so far. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 511-515.
16. Nandish S, Oliveros R, Chilton R. Keeping your arteries young: vascular health. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 706-707.
17. Cappuccio FP, Markandu ND, Carney C *et al.* Double-blind randomised trial of modest salt restriction in older people. *Lancet* 1997; 350: 850-854.
18. Alam S, Johnson AG. A meta-analysis of randomised controlled trials (RCT) among healthy normotensive and essential hypertensive elderly patients to determine the effect of high salt (NaCl) diet of blood pressure. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 367-374.
19. Katz A, Rosenthal T, Maoz C *et al.* Effect of a mineral salt diet on 24-h blood pressure monitoring in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 777-780.
20. Green DM, Ropper AH, Kronmal RA, Psaty BM *et al.* Serum potassium level and dietary potassium intake as risk factors for stroke. *Neurology* 2002; 59: 314-320.
21. Franse LV, Pahor M, Di BM, Somes GW *et al.* Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000; 35: 1025-1030.
22. Morris CD, McCarron DA. Effect of calcium supplementation in an older population with mildly increased blood pressure. *Am J Hypertens* 1992; 5(4 Pt 1): 230-237.
23. Pfeifer M, Begertow B, Minne HW *et al.* Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633-1637.
24. Posner JD, Gorman KM, Windsor-Landsberg L, Larsen J *et al.* Low to moderate intensity endurance training in healthy older adults: physiological responses after four months. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1-7.
25. Young DR, Appel LJ, Jee S, Miller ER, III. The effects of aerobic exercise and T'ai Chi on blood pressure in older people: results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 277-284.
26. Luskin FM, Newell KA, Griffith M *et al.* A review of mind/body therapies in the treatment of musculoskeletal disorders with implications for the elderly. *Altern Ther Health Med* 2000; 6: 46-56.
27. Cohen D, Townsend RR. Yoga and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 800-801.
28. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M *et al.* Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension* 2008; 52: 818-827.
29. Appel LJ, Espeland M, Whelton PK *et al.* Trial of Nonpharmacologic Intervention in the Elderly (TONE). Design and rationale of a blood pressure control trial. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 119-129.
30. Kaplan NM. Clinical trials for hypertension: expectations fulfilled and unfulfilled. *Hypertension* 2007; 49: 257-259.
31. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 1145-1151.
32. Kostis JB, Davis BR, Cutler J *et al.* Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997; 278: 212-216.
33. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L *et al.* Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.
34. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992; 304: 405-412.
35. Casiglia E, Spolaore P, Mormino P *et al.* The CASTEL project (CArdiovascular STudy in the ELderly): protocol, study design, and preliminary results of the initial survey. *Cardiologia* 1991; 36: 569-576.
36. Staessen JA, Fagard R, Thijs L *et al.* Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
37. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH *et al.* Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-684.
38. Ferreira-Filho SR, Saragosa MA, Oliveira PC *et al.* Use of nifedipine in the treatment of systolic hypertension in elderly patients (abstract). *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9(Suppl 4): 5218-5220.
39. Liu L, Wang JG, Gong L *et al.* Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998; 16(12 Pt 1): 1823-1829.
40. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000; 283: 1967-1975.
41. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
42. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H *et al.* Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010; 56: 196-202.
43. Goto Y, Ishi M, Saruta T *et al.* Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31: 2115-2127.

44. Cruickshank JM. Antihypertensive treatment and the J-curve. *Cardiovasc Drugs Therapy* 2000; 14: 373-379.
45. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L *et al.* On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Internal Med* 2007; 167: 1884-1891.
46. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP *et al.* Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115: 2761-2788.
47. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ *et al.* ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents.
48. Kolloch R, Legler UF, Champion A *et al.* Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29: 1327-1334.
49. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M *et al.* Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2150-2158.
50. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.
51. Aronow WS, Banach M. Ten most important things to learn from the ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly. *Blood Press* 2012; 21: 3-5.
52. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM *et al.* Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: e46-e215.
53. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 13-28.
54. Gandelman G, Aronow WS, Varma R. Prevalence of adequate blood pressure control in self-pay or Medicare patients versus Medicaid or private insurance patients with systemic hypertension followed in a university cardiology or general medicine clinic. *Am J Cardiol* 2004; 94: 815-816.
55. Appel LJ, Espeland MA, Easter L *et al.* Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med* 2001; 161: 685-693.
56. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W *et al.* Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension* 2012; 59: 14-21.



## HIPERTENSÃO ARTERIAL E APNEIA DO SONO

Luis Lázaro Ayusso  
Paulo Cesar Dalto Filho  
Natália Rodrigues Coelho



### INTRODUÇÃO

Apneia obstrutiva do sono (AOS) tem sido reconhecida como uma condição clínica comum, subdiagnosticada e caracterizada por roncos e cessações frequentes da respiração, resultando em fragmentação do sono, o que eventualmente leva a débito de sono acumulado em pacientes afetados<sup>1</sup>. Quando associada a sintomas diurnos, principalmente sonolência e/ou doença cardiovascular, denomina-se síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS)<sup>2</sup>. Até duas décadas atrás, ronco e apneia chamaram a atenção principalmente como uma curiosidade social, e apneia do sono não era considerada um distúrbio grave, com envolvimento de vários sistemas<sup>1</sup>. Comprometimento na qualidade do trabalho e alta incidência de acidentes automobilísticos associados com AOS foram reconhecidos no final do século passado<sup>3</sup>. Síndrome da apneia obstrutiva do sono afeta pessoas de todas as idades, mas compromete predominantemente homens obesos de meia-idade. Existe prevalência relativamente alta de SAOS na América do Norte, Europa e países asiáticos<sup>1</sup>. Estudo epidemiológico realizado nos Estados Unidos mostrou que a SAOS afeta um em cada quatro homens e uma em cada dez mulheres na população geral<sup>4</sup>. Recentemente, um estudo publicado no Brasil avaliou a prevalência de SAOS em uma amostra de 1.042 indivíduos da cidade de São Paulo. Os autores encontraram resultados alarmantes: o diagnóstico de 32,8% dos participantes era consistente com SAOS, sugerindo que esta doença é muito mais comum do que estimado<sup>2</sup>. Mais recentemente, SAOS também tem sido implicada de forma independente no aumento da mortalidade geral e cardiovascular<sup>5</sup>. Diz-se que há hipopneia quando há queda do fluxo inspiratório maior que 30%

associado à queda na saturação de oxigênio > 4% por mais de 10 segundos e apneia quando há queda > 90% do fluxo pelo mesmo período. Classifica-se a SAOS de acordo com o número de apneias e hipopneias por hora de sono (IAH): leve de 5 a 14,9, moderada de 15 a 29 e grave quando  $\geq 30$ <sup>2</sup>. Aproximadamente 20% dos adultos têm SAOS leve com um índice de apneia/hipopneia (IAH > 5/h) e 7% dos adultos têm SAOS moderada/grave (IAH > 15/h)<sup>1</sup>. Há maior prevalência de SAOS em homens antes da idade de 50 anos, no entanto, após esta idade, a prevalência é a mesma entre homens e mulheres. Curiosamente, sua prevalência é influenciada por aumento do IMC apenas antes da idade de 60 anos, mas deve-se dizer que a obesidade em qualquer idade piora uma apneia do sono preexistente<sup>1</sup>. Embora esteja claro que a fragmentação do sono e a privação crônica de sono causem sonolência no indivíduo com SAOS, não está muito claro quanto às complicações cardiovasculares que poderão ocorrer a longo prazo. Candidatos potenciais a complicações cardiovasculares são aqueles com repetidos picos de adrenalina secundária à ativação simpática e dessaturações de oxigênio recorrentes. Curiosamente, alguns pacientes têm apneias frequentes, mas não mostram nenhuma dessaturação significativa. Por outro lado, há pacientes que só têm hipopneias, mas que apresentam dessaturações significativas<sup>1</sup>.

Como os sintomas da SAOS são muitas vezes sutis no início, eles são ou não reconhecidos ou até ignorados<sup>1</sup>. Podemos ter um sério impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes, devido à possibilidade de causar desempenho prejudicado das atividades diárias, irritabilidade, labilidade de humor<sup>5</sup>, ausência de progressos significativos no trabalho, e desarmonia na vida conjugal poderá ocorrer quando o distúrbio se agravar<sup>1</sup>. No entanto, os

sintomas mais comuns são sonolência excessiva e cansaço durante o dia e, em praticamente todos os casos, roncos perturbadores. Há uma série de modelos clínicos que predizem a probabilidade de SAOS nos pacientes. Esses modelos levam em conta o estreitamento da orofaringe (classificação de Mallampati), circunferência do pescoço e IMC<sup>1</sup>. Na SAOS, há evidências crescentes de comprometimento neurológico, endócrino, psicológico e principalmente cardiovascular<sup>1</sup>.

## AOS: PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL

Dados de estudos epidemiológicos indicam que a AOS pode ser um fator causal no desenvolvimento de hipertensão<sup>6</sup>. Particularmente em pacientes com HAS, a prevalência de SAOS é maior que na população geral, variando entre 38% e 56%<sup>7</sup>, podendo chegar a 82% em indivíduos com hipertensão resistente a drogas<sup>5,6</sup>. O primeiro estudo que constatou a associação entre AOS e hipertensão foi o estudo *coorte* do sono, em que 709 indivíduos que trabalhavam na Universidade de Wisconsin responderam a um questionário sobre hábitos de vida e história médica, além da aferição da pressão arterial, peso, altura e estudo polissonográfico. Realizou-se análise multivariada com ajuste para outros fatores de risco para doença cardiovascular, como tabagismo, obesidade, alcoolismo e pressão arterial presente no início do estudo. Após seguimento de quatro anos, mostrou-se uma associação causal entre presença de SAOS na avaliação inicial e surgimento de HAS no seguimento (quatro anos mais tarde), que foi independente de outros fatores de risco. Neste estudo, pessoas com poucos episódios de apneia ou hipopneia (IHA entre 0,1 e 4,9 eventos/hora) tiveram 42% mais probabilidade de desenvolver hipertensão no seguimento do que pessoas sem apneia do sono. Indivíduos com apneia do sono leve (IAH entre 5,0 e 14,9 eventos/hora) e aqueles com apneia do sono grave (IAH  $\geq$  15,0 eventos/hora), tiveram cerca de duas e três vezes mais risco, respectivamente, de desenvolver hipertensão no seguimento, quando comparados àquelas pessoas sem apneia do sono<sup>8</sup>. Desde então, vários estudos randomizados e controlados têm demonstrado a associação entre apneia do sono e hipertensão<sup>9-11</sup>. Com base nessas evidências atuais, os pacientes com hipertensão resistente devem ser rastreados para a possibilidade de AOS<sup>1</sup>.

## RELAÇÃO ENTRE AOS E HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

Distúrbios respiratórios do sono, particularmente AOS, estão associados com hipertensão resistente (HR)<sup>6,12</sup> e são considerados uma das causas secundárias de hipertensão no sétimo relatório da Comissão Mista Nacional de Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial (JNC-7)<sup>13</sup>. Hipertensão resistente é definida como pressão arterial que permanece acima da

meta (< 140/90mmHg), apesar do uso concomitante de três agentes anti-hipertensivos de classes diferentes, um dos quais deve ser diurético; todos os agentes devem ser prescritos em suas dosagens máximas toleradas. Além disso, pressão arterial exigindo  $\geq$  4 medicamentos para controlá-la também deve ser considerada resistente ao tratamento<sup>14</sup>. A prevalência de hipertensão resistente é cerca de 30% entre os pacientes adultos com hipertensão arterial<sup>6</sup> e maior entre homens com AOS, podendo chegar a 85%<sup>14</sup>.

É evidente, no entanto, que negros apresentam maior resistência ao tratamento<sup>15</sup> e mulheres negras têm maior prevalência de hipertensão<sup>16</sup> e menos pressão arterial controlada<sup>14</sup>. Evidência também mostra que os negros hipertensos com história familiar de hipertensão são propensos a ter pressão arterial mais elevada e maior número de dessaturações de oxigênio e índice de apneia hipopneia do que os brancos<sup>17</sup>. Vários fatores podem ser responsáveis por baixas taxas de triagem de AOS na população geral, como a falta de consciência entre os negros ou profissionais de saúde<sup>14</sup>. Eventos adversos cardiovasculares ocorrem com maior frequência em indivíduos com hipertensão resistente aos medicamentos<sup>6</sup>.

Em um estudo realizado com 41 pacientes diagnosticados com hipertensão resistente (excluindo os pacientes com diagnóstico conhecido de AOS), a polissonografia revelou prevalência de AOS não diagnosticada em até 90% do sexo masculino e 65% dos pacientes do sexo feminino<sup>6,18</sup>.

## FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA APNEIA DO SONO

Durante o sono normal, há queda na pressão arterial (PA) em relação à vigília. Esta diminuição é referida como "descenso noturno" e atribuível parcialmente à diminuição na atividade simpática. Embora arbitrária, diminuição de 10% a 20% na PA média noturna é considerada normal quando comparada com a PA média diurna. Por outro lado, ausência de descenso noturno é definida como redução < 10% na PA noturna. Falta ou diminuição no descenso noturno da PA é um forte e independente preditor de risco cardiovascular<sup>19</sup>. Alguns estudos confirmaram este achado<sup>20-22</sup>. O aumento da PA noturna acima da pressão arterial diurna pode ser um fator prognóstico ainda melhor para eventos cardiovasculares<sup>6</sup>. O mecanismo fisiopatológico específico pelo qual a AOS causa hipertensão arterial não foi completamente esclarecido, mas pode estar relacionado com vários mecanismos (Fig. 87.1).

Atonia muscular das vias aéreas superiores ocorre durante o sono REM e a musculatura mole da orofaringe tende a entrar em colapso durante este estágio do sono em vias aéreas mais vulneráveis. O primeiro esforço respiratório contra o colapso da glote resulta em pressões intratorácicas negativas com redução no volume de ejeção e diminuição inicial na pressão arterial<sup>23</sup>. Isto leva à ativação do sistema nervoso simpático via quimiorreceptores carotídeos como resultado de dessaturações repetitivas de oxigênio<sup>24</sup>, retenção de dióxido de carbono<sup>25</sup> e redução

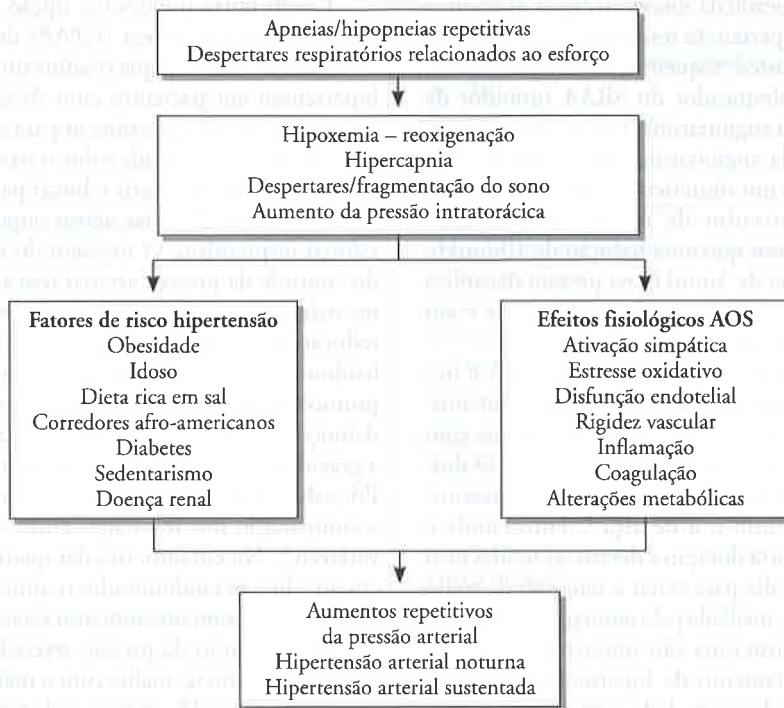


Figura 87.1 – Mecanismo fisiopatológico envolvido na etiologia da hipertensão arterial induzida pela AOS<sup>19</sup>.

do débito cardíaco<sup>6</sup>. O aumento adrenérgico resulta na elevação da resistência vascular e, eventualmente, em aumento do débito cardíaco, uma vez que as pressões negativas intratorácicas diminuem com a abertura das vias aéreas<sup>6</sup>. Sabe-se também que os episódios hipoxêmicos repetitivos têm sido associados à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)<sup>24</sup>, marcadores inflamatórios<sup>26</sup>, espécies reativas de oxigênio<sup>27</sup> e mediadores vasoativos<sup>6</sup>, levando à retenção de fluidos e disfunção endotelial<sup>24</sup>. A retenção de líquidos associada à ativação da aldosterona também tem sido sugerido agravar ainda mais a AOS, levando a ingurgitamento dos tecidos moles da orofaringe, agravando a via aérea superior já comprometida<sup>19</sup>. Sabe-se também que a liberação de renina do rim é controlada rigorosamente pela atividade nos nervos simpáticos renais; e em pacientes com AOS, a atividade nervosa simpática está elevada<sup>24</sup>, como citado acima. Fatores genéticos também podem contribuir para a associação de hipertensão e AOS<sup>1</sup>. Eventualmente, a obstrução das vias aéreas é aliviada, e a pressão intratorácica aumenta rapidamente, forçando um aumento significativo do débito cardíaco<sup>6</sup> secundário à ativação adrenérgica, elevando a pressão arterial significativamente<sup>28</sup>. A hiperestimulação adrenérgica foi demonstrada tornar-se tônica e estender-se para o dia<sup>28</sup>. Retenção de fluidos secundária à ativação do SRAA contribui para o estado hipertensivo em apnéia do sono. Hiperaldosteronismo primário é comum em pacientes com AOS e HAR<sup>29</sup>.

## DIAGNÓSTICO DE APNEIA DO SONO E TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE EM PACIENTES COM AOS

A menos que os médicos incluam o sono em sua anamnese de rotina, muitos casos de AOS não serão diagnosticados, o que resultará em complicações cardiovasculares. Pacientes também não são prontamente atenciosos com os sintomas de apnéia do sono, já que muitas vezes assumem que os sintomas, como ronco e sonolência diurna, não são algo sério a ser discutido com seu médico<sup>1</sup>. Aproximadamente 85% dos adultos com AOS clinicamente significativa e tratável não são diagnosticados<sup>28</sup>. A referência para o diagnóstico de AOS geralmente é por meio do reconhecimento dos hábitos dos pacientes obesos. No entanto, tem sido demonstrado que a AOS é um forte fator de risco para hipertensão em pacientes não obesos quando comparados com obesos<sup>6</sup>. Assim, os clínicos não devem considerar apenas hábitos, mas também estarem alertas a sintomas de AOS usando ferramentas básicas, tais como triagem à escala de sonolência de Epworth para identificar pacientes com sintomas de sonolência<sup>30</sup> (Fig. 87.2), e do Questionário de Berlim para os sintomas de AOS<sup>31</sup> (Fig. 87.3). O padrão-ouro para diagnóstico de AOS é um estudo do sono com a polissonografia, que fornecerão apenas dados respiratórios, mas também hemodinâmicos, encefalográficos e eletrocardiográficos<sup>6</sup>.



Segundo comunicado da *American Heart Association* sobre o manejo da hipertensão resistente, na ausência de indicações convincentes, esquemas anti-hipertensivos devem incluir um bloqueador do SRAA (inibidor da enzima conversora da angiotensina, IECA e/ou bloqueador dos receptores da angiotensina, BRA), bloqueador de canais de cálcio e um diurético<sup>32</sup>. Uma meta-análise de estudos randomizados de medicamentos anti-hipertensivos, mostrou que uma redução de 10mmHg na pressão sistólica ou de 5mmHg na pressão diastólica diminui o risco em 22% de doença coronariana e em 41% de acidentes vasculares cerebrais<sup>19</sup>.

Hipertensão arterial em pacientes com AOS é frequentemente resistente ao tratamento e um elemento-chave no manejo é resolver a sobrecarga de volume com um diurético tiazídico ou um diurético de alça. O diurético de escolha em pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 30mL/min é o de alça<sup>33</sup>. Furosemida e bumetanida são de curta duração e devem ser usadas pelo menos duas vezes ao dia para evitar a retenção de sódio reativa (efeito rebote), mediada pelo aumento do SRAA<sup>34</sup>. Antagonistas da aldosterona são importantes agentes coadjuvantes no tratamento da hipertensão resistente induzida pela apneia do sono, dada a prevalência relativamente alta de hiperaldosteronismo primário, os quais induzem diurese adicional quando associados a diuréticos padrão, reduzindo a reabsorção de sódio no túbulo distal<sup>35</sup>. O estudo ASCOT-BPLA apoiou o uso da espironolactona como quarto agente terapêutico para hipertensão resistente<sup>36</sup>. Hiperaldosteronismo pode ser documentado com testes de urina de 24 horas para a excreção de aldosterona, aldosterona e renina plasmática pela manhã, ou atividade da renina plasmática e aumento da relação aldosterona/renina plasmática<sup>6</sup>.

Como outra importante opção, a pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) deve ser fortemente considerada como terapia coadjuvante no tratamento de hipertensão em pacientes com AOS. Este método de ventilação forçada transmite ar para a orofaringe através de uma máscara colocada sobre o nariz (alguns métodos são de máscara para nariz e boca) para ajudar manter a permeabilidade das vias aéreas superiores e reduzir o esforço inspiratório. O impacto do CPAP na melhoria do controle da pressão arterial tem sido conflitante<sup>37</sup> e, no máximo, teve um efeito modesto sobre o grau de redução da pressão arterial<sup>6,38</sup>. Por isso, é importante lembrar que há muitas diferenças fundamentais entre os protocolos de estudo, incluindo o projeto do estudo, as definições de hipertensão e AOS, os critérios para definir a gravidade da SAOS, os métodos de monitorização da PA, e duração da ventilação CPAP nasal. Torna-se difícil a comparação dos resultados entre eles, devido a essas variáveis<sup>39</sup>. No entanto, três das quatro meta-análises de ensaios clínicos randomizados resumidos em uma revisão recente estimaram um aumento estatisticamente significativo na redução da pressão arterial média com o uso do CPAP<sup>19</sup>. A meta-análise com o maior grau de redução na pressão arterial<sup>40</sup> estimou redução média na pressão arterial sistólica de 2,46mmHg (CI 95%, 0,62-4,31) e redução média na pressão arterial diastólica de 1,83mmHg (CI 95%, 0,61-3,05). O significado clínico desta redução modesta da pressão arterial é discutível. Portanto, os estudos de intervenção com pressão positiva contínua (CPAP) acima citados indicam um efeito modesto, mas inconsistente na PA em pacientes com AOS grave e maior probabilidade de benefício em pacientes com maior aderência ao CPAP<sup>19</sup>. Queda consistente na pressão arterial sistólica e diastólica foi notada logo em uma sema-

Qual a possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?	Chance de cochilar – 0 a 3
1. Sentado e lendo	.....
2. Vendo televisão	.....
3. Sentado em lugar público sem atividades como sala de espera, cinema, teatro, igreja	.....
4. Como passageiro de carro, trem ou metrô andando por 1 hora sem parar	.....
5. Deitado para descansar à tarde	.....
6. Sentado e conversando com alguém	.....
7. Sentado após uma refeição sem álcool	.....
8. No carro parado por alguns minutos durante trânsito	.....
<b>Total</b>	.....
0 – nenhuma chance de cochilar 1 – pequena chance de cochilar 2 – moderada chance de cochilar 3 – ta chance de cochilar <b>Dez ou mais pontos</b> – sonolência excessiva que deve ser investigada.	

Figura 87.2 – Escala de sonolência de Eorth. Johns 1991<sup>31</sup>.

<p><b>CATEGORIA 1</b></p> <p>1. <b>Você ronca?</b>  <input type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Não  <input type="checkbox"/> Não sei</p> <p>2. <b>Seu ronco é:</b>  Pouco mais alto que sua respiração?  Tão mais alto que sua respiração?  Mais alto do que falando?  Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos?</p> <p>3. <b>Com que frequência você ronca?</b>  Praticamente todos os dias  3-4 vezes por semana  1-2 vezes por semana  Nunca ou praticamente nunca</p> <p>4. <b>O seu ronco incomoda alguém?</b>  <input type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Não</p> <p>5. <b>Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme?</b>  Praticamente todos os dias  3-4 vezes por semana  1-2 vezes por semana  Nunca ou praticamente nunca</p>	<p><b>CATEGORIA 2</b></p> <p>7. <b>Quantas vezes você se sente cansado ou fadiga depois de acordar?</b>  Praticamente todos os dias  3-4 vezes por semana  1-2 vezes por semana  Nunca ou praticamente nunca</p> <p>8. <b>Quando você está acordado você se sente cansado, fadigado ou não sente bem?</b>  Praticamente todos os dias  3-4 vezes por semana  1-2 vezes por semana  Nunca ou praticamente nunca</p> <p>9. <b>Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia?</b>  <input type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Não</p> <p><b>CATEGORIA 3</b></p> <p>6. <b>Você tem pressão alta?</b>  <input type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Não  <input type="checkbox"/> Não sei</p>
<p><b>Pontuação das perguntas:</b>  Qualquer resposta circulada é considerada positiva</p> <p><b>Pontuação das categorias:</b>  Categoria 1 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 1-5  Categoria 2 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 6-8  Categoria 3 é positiva se a resposta para a questão 9 é positiva ou o IMC &gt; 30</p> <p><b>Resultado final:</b>  2 ou mais categorias positivas indicam alto risco para AOS</p>	

Figura 87.3 – Questionário clínico de Berlin. Adaptado de Netzer *et al* 1999<sup>32</sup>.

na de tratamento com CPAP em pacientes com SAOS<sup>1</sup>. Outro estudo também encontrou maior benefício do CPAP quando utilizado em portadores de AOS grave<sup>41</sup>. Assim, os efeitos benéficos do CPAP em AOS parecem ser maiores em pacientes com hipertensão resistente<sup>42</sup> e naqueles com sintomas de sonolência diurna<sup>43</sup>. Houve também normalização na tendência de descenso na pressão arterial noturna. As reduções modestas na pressão arterial tendem a ser clinicamente significativas, uma vez que a cada aumento de 20mmHg na pressão arterial sistólica e 10mmHg na diastólica está associado à duplicação na mortalidade por doença isquêmica do coração e acidentes vasculares cerebrais<sup>33</sup>. Outros efeitos do tratamento com CPAP incluem reduções na atividade simpática, radicais oxidativos e inflamação<sup>44</sup>. Redução na pressão arterial secundária ao tratamento com antagonistas da aldosterona mostrou diminuir o IAH sem o uso do CPAP. Um estudo preliminar mostrou que a espirolactona diminuiu significativamente o IAH em pacientes com AOS e HAR<sup>45</sup>. Em um pequeno estudo comparativo, o enalapril teve

maior eficácia na redução da pressão arterial à noite, quando comparado a um  $\alpha$ -antagonista, doxazosina, entre os pacientes com hipertensão e AOS<sup>46</sup>. No entanto, deve-se notar que a classe IECA de anti-hipertensivos pode agravar a obstrução das vias aéreas em alguns pacientes secundária à inflamação da rinofaringe<sup>47</sup>. O papel de correções anatómicas por métodos cirúrgicos para tratar a hipertensão permanece controverso. O procedimento mais comum é a uvulopalatofaringoplastia, para o qual um pequeno estudo mostrou melhora na pressão arterial à noite, mas não durante o dia<sup>48</sup>. Aparelhos orais para manter a permeabilidade das vias aéreas também têm sido usados com algum sucesso<sup>49</sup>.

## CONCLUSÕES

A apneia do sono tem sido demonstrada em estudos prospectivos e de coorte transversal estar relacionada com o desenvolvimento de hipertensão. A prevalência de apneia do sono em pacientes com hipertensão resistente

é alta, muitas vezes tornando o tratamento da hipertensão nessa população difícil. Fisiopatologia da hipertensão induzida pela apneia do sono é dominada por uma unidade adrenérgica que resulta em processos adaptativos multissistêmicos e caracterizada pela retenção de volume e hiperaldosteronismo primário. Uso de diuréticos é essencial e o de um diurético antagonista da aldosterona deve ser considerado eficácia terapêutica coadjuvante. O CPAP é variável, mas parece especialmente benéfico quando usado corretamente e em populações apropriadas. Esperemos que nos próximos anos devam chegar testes simples e menos dispendiosos e de tratamento para esta doença simples, mas séria. Assim, sugerimos que médicos incluam o sono em sua anamnese de rotina, pois, caso contrário, muitos casos de AOS não serão diagnosticados e complicações cardiovasculares irão ocorrer.

### Agradecimentos

À colaboração e coautoria no texto dos acadêmicos de medicina: Aline Vigna Goulart, Mariana Farina Valiatti, Maurea Regina Santos, Paola Galassi Defendi, Raoni Salomão Sant Anna e Luis Ayusso Neto.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rajagopalan N. Obstructive sleep apnea: not just a sleep disorder. *J Postgrad Med* 2011; 57: 168-175.
- Pedrosa RP, Filho GL, Drager LF. Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e doença cardiovascular. *Rev Med* 2008; 87: 121-127.
- Lloberes P, Levy G, Descals C *et al.* Self-reported sleepiness while driving as a risk factor for traffic accidents in patients with obstructive sleep apnea syndrome and in non-apneic snorers. *Respir Med* 2000; 94: 971-976.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-1239.
- Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Recent advances of the impact of obstructive sleep apnea on systemic hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97: e40-e47.
- Williams SK, Ravenell J, Jean-Louis G *et al.* Resistant hypertension and sleep apnea: pathophysiologic insights and strategic management. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 64-69.
- Okcay A, Somers VK, Caples SM. Obstructive sleep apnea and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 549-555.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL *et al.* Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6: e1000132.
- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H *et al.* Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129-1134.
- Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003; 289: 2230-2237.
- Engleman HM, Douglas NJ. Sleep 4: sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 618-622.
- Demede M, Pandey A, Zizi F *et al.* Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in the primary-care setting. *Int J Hypertens* 2011 (in press).
- Cushman WC, Ford CE, Einhorn PT *et al.* Blood pressure control by drug group in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 751-760.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM *et al.* Heart disease and stroke statistics- 2011 Update. A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18-e209.
- Jean-Louis G, Zizi F, Casimir G *et al.* Sleep-disordered breathing and hypertension among African Americans. *J Human Hypertens* 2005; 19: 485-490.
- Logan AG, Perlikowski SM, Mentz A *et al.* High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271-2277.
- Calhoun DA, Harding SM. Sleep and hypertension. *Chest* 2010; 138: 434-443.
- Dolan E, Stanton AV, Thom S *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients--an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2009; 27: 876-885.
- Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D *et al.* Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007; 49: 1235-1241.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L *et al.* Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46: 156-161.
- Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010; 90: 47-112.
- Foster GE, Hanly PJ, Ahmed SB *et al.* Intermittent hypoxia increases arterial blood pressure in humans through a renin-angiotensin system-dependent mechanism. *Hypertension* 2010; 56: 369-377.
- Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens* 1997; 15(12 Pt 2): 1613-1619.
- Hartmann G, Tschop M, Fischer R *et al.* High altitude increases circulating interleukin-1, interleukin-6 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokines* 2000; 12: 246-252.
- Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K *et al.* Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Ann J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2Pt 1): 566-570.
- Somers VK, White DP, Amin R *et al.* Sleep apnea and cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118: 1080-1111.
- Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL *et al.* Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131: 453-459.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131: 485-491.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S *et al.* Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403-1419.
- 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.
- Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355: 385-392.
- Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL *et al.* Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131: 453-459.



36. Chapman N, Dobson J, Wilson S *et al.* Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839-845.
37. Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J *et al.* Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. *Chest* 2006; 129: 1459-1467.
38. Hla KM, Skatrud JB, Finn L *et al.* The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest* 2002; 122: 1125-1132.
39. Mohan R, Geet R, Sarada U *et al.* The role of continuous positive airway pressure in the treatment of hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypoapnea syndrome: a review of randomized trials. *Rev Rec Clin Trials* 2010; 5: 35-42.
40. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417-423.
41. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N *et al.* Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002; 359: 204-210.
42. Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Soler-Cataluña JJ *et al.* Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 951-957.
43. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, *et al.* Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 1229-1235.
44. Noda A, Nakata S, Koike Y *et al.* Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2007; 30: 669-676.
45. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ *et al.* Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 532-537.
46. Zou D, Grote L, Eder DN *et al.* A double-blind, crossover study of Doxazosin and Enalapril on peripheral vascular tone and nocturnal blood pressure in sleep apnea patients. *Sleep Med* 2010; 11: 325-328.
47. Cicolin A, Mangiardi L, Mutani R, Bucca C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 53-55.
48. Yu S, Liu F, Wang Q *et al.* Effect of revised UPPP surgery on ambulatory BP in sleep apnea patients with hypertension and oropharyngeal obstruction. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32: 49-53.
49. Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Sleep* 2004; 27: 934-941.

NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO  
DA INFECÇÃO NÃO COMPLICADA RECORRENTE  
DO TRATO URINÁRIO EM MULHERES

**Tratamento**



# NOVAS PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO NÃO COMPLICADA RECORRENTE DO TRATO URINÁRIO EM MULHERES

José Luiz Saheb  
Henrique Luiz Carrascosi



## INTRODUÇÃO

Infecção do trato urinário (ITU) é uma das mais comuns infecções bacterianas em seres humanos. Bactérias presentes no material fecal inoculam a região periuretral, a bexiga, causando sintomas clinicamente chamados de "cistite". Se não tratada estas bactérias podem, através dos ureteres, ascenderem até os rins promovendo a pielonefrite aguda, que pode evoluir para cicatrizes renais ou invadir a corrente sanguínea, resultando em seps<sup>1</sup>.

As infecções agudas bacterianas não complicadas, recorrentes do trato urinário, são uma das maiores queixas de atendimento nos consultórios clínico, ginecológico, nefrológico e urológico.

Acometem preferencialmente as mulheres jovens, saudáveis, pré-menopausa, sem alterações estruturais, ou funcionais do trato urinário<sup>1</sup>. As infecções do trato urinário recorrentes (ITUR) manifestam-se predominantemente como ITU baixa, cistite, já que a pielonefrite recorrente é incomum em mulheres saudáveis e não há dados de prevalência disponíveis.

É estimado que 40% das mulheres e 12% dos homens experimentarão uma ITU sintomática com pico de incidência em seus 20 anos e após 85 anos, respectivamente. Aproximadamente 25% dessas mulheres apresentarão recorrência em 6 a 12 meses<sup>1</sup>. O agente etiológico mais comum é a *Escherichia coli*, que é responsável por 75 a 90% das ITU comunitárias, seguido pelo *Staphylococcus epidermidis*, com 5 a 10%, e *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, entre outros, em menor porcentagem. *E. coli* responde também por 50% das ITU nosocomiais.

A *E. coli* é uma espécie de bactérias fusiformes, gram-negativas, extremamente diversificada, que possui um arsenal de estratégias para invadir e colonizar o hospedeiro mamífero<sup>2</sup>. Estas cepas de *E. coli* que infectam o trato urinário são cepas diferentes das *E. coli* comensais ou fecais. São *E. coli* patogênicas e conseguem produzir doença em outros nichos do hospedeiro como o trato urinário, o cérebro, o sangue etc. As que mais comumente provocam doença no ser humano são as que acometem o trato urinário e são designadas como *Escherichia coli* uropatogênicas (UPEC)<sup>2</sup>. Possuem um genoma maior, versátil, colonizam e, ao invadirem o hospedeiro, dele conseguem extrair prontamente todos os nutrientes que necessitam para a sua sobrevivência, exceto um nutriente: o ferro livre, que se encontra em baixíssimas concentrações no sangue, urina e cérebro dos hospedeiros mamíferos<sup>2</sup>.

## FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco que mais propiciam as ITUR nas mulheres saudáveis, sem alterações anatômicas ou funcionais do trato urinário, são<sup>4</sup>:

1. O arsenal de urovirulência das bactérias UPEC (adesinas, fímbrias tipo I, fímbrias P, lipossacarídeos, toxinas, hemolisinas, sideróforos etc.).
2. Genética do hospedeiro:
  - a) Mulheres com ITUR têm maior suscetibilidade para colonização vaginal e periuretral com uropatógenos.
  - b) Não secretor para o grupo sanguíneo ABO tem maior predisposição para os uropatógenos coliformes aderirem no uroepitélio.



- c) Ter menor expressão do receptor interleucina-8 (IL-8r), ou CXCR1 (ausência em ratos predis põe a ITU).
- d) Fenótipo P1 é associado com pielonefrite recorrente.
- 3. Frequência de relações sexuais: maior número de vezes na semana, maior probabilidade de ITUR.
- 4. Uso de diafragma e geleia de espermicida por tempo prolongado como contraceptivo diminuem a concentração de lactobacilos, com aumento do pH vaginal predispondo à maior concentração na flora vaginal de uropatógenos coliformes.
- 5. Tamanho da uretra feminina curta e em contato com a flora vaginal.
- 6. Distância menor entre ânus e vagina nas mulheres com ITUR.
- 7. Comportamento sexual, número de relações sexuais e número de parceiros, aumenta o risco de ITUR.
- 8. Gravidez, dilatação fisiológica de ureteres e pelve predis põem ao refluxo vesicoureteral.
- 9. Ter a primeira ITU antes dos 15 anos de idade.
- 10. Ter a mãe com história de ITU.
- 11. Mulheres na menopausa têm déficit de estrógeno.
- 12. História de ITU, pré-menopausa.
- 13. Administração recente de antibióticos com alteração de flora vaginal e fecal.
- 14. Uso de duchas vaginais.

ITUR recorrentes em mulheres jovens, saudáveis, pré-menopausa, sem alterações estruturais ou funcionais do trato urinário são definidas como aquelas que ocorrem duas vezes em seis meses, ou três vezes em um ano.

Os exames de urina de rotina, cultura e antibiograma são necessários e sempre deverão ser solicitados. Raramente outros exames de imagem são necessários, exceto se houver suspeita de obstrução urinária ou litíase vesical<sup>4</sup>. Porém, em nosso Serviço, sempre solicitamos nas ITUR o exame de ultrassonográfico de rins e vias urinárias.

As diferentes opções terapêuticas abaixo poderão ser recomendadas para o paciente após as orientações sobre os fatores de risco e sua modificação. Nenhum regime profilático poderá ser iniciado se a ITU não tiver sido erradicada e confirmada por urocultura 7 a 14 dias após o tratamento antibiótico ter sido realizado.

### TERAPÊUTICA<sup>3</sup>

- Fosfomicina + trometamol 3g, 1 dia, se possível, droga de primeira escolha.
- Nitrofurantoína 100mg, 12/12h, de 5 a 7 dias, pois o tratamento de 3 dias é inferior ao de 7 dias.
- Nitrofurantoína 50mg, 6/6h, 7 dias.
- Pivcellinam 400mg, 12/12h, 3 dias (não disponível no Brasil).
- Pivcellinam 200mg, 12/12h, 7 dias (não disponível no Brasil).
- Ciprofloxacino 250mg, 12/12h, 3 dias.
- Norfloxacino 400mg, 12/12h, 3 dias.

- Cefpodoxima proxetil 100mg, 12/12h, 3 dias (cefalosporina de 3ª geração, não disponível no Brasil). Cefaclor 500mg ou cefuroxima 500mg, 12/12h, durante 3 dias (usado em nosso Serviço).
- Sulfametoxazol 160 + trimetoprima 800mg, 12/12h, 3 dias, somente se a taxa de resistência local (na comunidade) para *E. coli* for conhecida e menor que 20%.

Três dias de duração para a maioria dos antibióticos citados é semelhante à de sete dias. Não é recomendada dose única de nenhum antibiótico (nitidamente menor efetividade que três dias), exceto o uso de fosfomicina + trometamol, 3g, em dose única, pois os valores urinários acima da concentração inibitória mínima (CIM) perduram de 48 a 72 horas, além da comodidade de administração, baixos efeitos colaterais (um em 302 tratamentos) e baixa taxa de resistência bacteriana, menor que 5%<sup>4</sup>.

### PROFILAXIA ANTIBIÓTICA

O tratamento profilático contínuo com antibióticos deverá ser orientado pelo antibiograma, após modificação dos fatores de risco, história de alergia medicamentosa e custos para a paciente. O tempo de tratamento necessário é de no mínimo seis meses e em média doze meses, podendo estender-se, em alguns casos, para um; dois e até cinco anos já foram descritos<sup>4</sup>. A dose deverá ser dada à noite, após o esvaziamento da bexiga. A terapêutica profilática contínua é ainda a mais eficiente em reduzir as ITUR de 85 a 95%/ano, ou de dois a três em um ano para 0,1 a 0,2 ITUR/pacientes/ano, provavelmente por diminuir a concentração de enterobactérias uropatogênicas do reservatório fecal, esterilização intermitente da urina e evitando a adesão bacteriana à mucosa vesical<sup>4</sup>.

A resistência bacteriana aos regimes profiláticos é infrequente e em nosso Serviço, se o tratamento se estende muito, alternamos de quatro a seis meses outro antibiótico profilático baseado no teste de sensibilidade antibiótica previamente realizado. Os efeitos adversos ao uso prolongado de antibióticos ocorrem em 7 a 40% para sulfametoxazol + trimetoprima; 7 a 21% para as quinolonas e 0 a 40% para a nitrofurantoína e somente um em 302 casos com fosfomicina + trometamol. Orientamos sempre tomar o profilático sulfametoxazol + trimetoprima, quinolonas e nitrofurantoína, após o jantar, para minimizar os efeitos gastrointestinais e propiciar maior adesão ao tratamento, fosfomicina + trometamol em jejum.

As alterações da flora fecal são mínimas com sulfametoxazol + trimetoprima, nitrofurantoínas, fluorquinolonas e fosfomicina + trometazol. Pelo contrário, o uso de betalactâmicos alteram drasticamente a flora fecal e vaginal e propiciam maiores índices de resistência bacteriana, devendo sere usados na suspeita de ITUR por gram-positivo, ou após resultado do antibiograma<sup>4</sup>.

Uma vez cessada a profilaxia antibiótica, a infecção recorre em até 60% das pacientes. Nestes casos, estender o tratamento profilático por um a dois anos deverá ser pensado, e até cinco anos é bem tolerado com sulfametoxazol + trimetoprima<sup>4</sup>.

**PROFILAXIA COM ANTIBIÓTICOS PARA MULHERES COM INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO DE REPETIÇÃO (Quadro 88.1)<sup>3</sup>.**

**Quadro 88.1** – Profilaxia com antibióticos para mulheres com infecção do trato urinário de repetição<sup>3</sup>

Antibiótico	Expectativa de ITU em um ano
Sulfametoxazol + trimetoprima 40/200mg à noite	0-0,2
Sulfametoxazol + trimetoprima 40/200mg à noite, três vezes por semana	0,1
Nitrofurantoína 50mg à noite	0-0,6
Nitrofurantoína 100mg à noite	0-0,7
Cefaclor 250mg à noite	0,0
Cefalexina 125mg à noite	0,1
Cefalexina 250mg à noite	0,2
Norfloxacino 200mg à noite	0,0
Ciprofloxacino 125mg à noite	0,0
Fosfomicina 3g de 10/10 dias à noite	0,14

**PROFILAXIA ANTIBIÓTICA PÓS-COITAL<sup>3,4</sup>**

ITUR na mulher caracterizada, na maioria das vezes, após a relação sexual:

- Se atividade sexual intensa, preferir uso profilático prolongado de antibióticos já citados, ou fosfomicina + trometamol de 10/10 dias.
- Se baixa atividade sexual, preferir dose profilática, pós-coital, conforme orientação no quadro 88.2:

**Quadro 88.2** – Profilaxia antibiótica pós-coital.

Antibiótico	Expectativa de ITUs em um ano
Sulfametoxazol + trimetoprima 40/200mg	0,30
Sulfametoxazol + trimetoprima 80/400mg	0,00
Nitrofurantoína 50 ou 100mg	0,10
Cefalexina 250mg	0,03
Ciprofloxacino 125mg	0,00
Norfloxacino 200mg	0,00
Ofloxacino 100mg	0,06

**AUTOTRATAMENTO DA ITU RECORRENTE**

ITUR baixa, cistite, em mulheres, com menos de três infecções por ano, com bom nível de entendimento no autodiagnóstico da cistite (trabalhos evidenciam 90% de acerto), podem usar os esquemas terapêuticos de três a

cinco dias acima descritos, ou fosfomicina + trometanol 3g (percentagem de resistência bacteriana é menor que 5% com menos efeitos colaterais)<sup>4</sup>.

**ITUR EM GESTANTES**

As taxas de recorrências são frequentes e a prevalência de bacteriúria assintomática é de 2 a 11% e, apesar de assintomática, deve ser sempre tratada, pois uma meta-análise evidenciou o dobro de partos prematuros, aumento de 50% no risco de recém-nascidos com baixo peso e, na ausência de tratamento bacteriano, 20 a 40% das gestantes evoluíram com quadro de pielonefrite aguda. A pesquisa de bacteriúria assintomática deverá ser realizada em toda gestante no primeiro trimestre de gestação<sup>4</sup>.

**TRATAMENTO DA BACTERIÚRIA ASSINTOMÁTICA E CISTITES EM MULHERES GESTANTES (Quadro 88.3)<sup>3</sup>**

Quinolonas não são recomendadas pelo provável risco de acometimento osteoarticular do feto (evidenciado em cartilagem de crescimento de ratos)<sup>4</sup>.

A profilaxia contínua da ITUR na gestante pode ser feita com nitrofurantoína 50 a 100mg à noite até o parto, cefalexina 125 a 250mg à noite até o parto. A maioria dos autores preconiza tratamento curto de três dias e controle mensal, com a realização de exames de urina de rotina, cultura e antibiograma.

**ITUR NA MULHER PÓS-MENOPAUSA**

Na mulher pós-menopausa, a deficiência de estrógenos leva a uma atrofia do epitélio vaginal, com consequente queda da concentração vaginal de glicogênio e secundariamente a de lactobacilos que mantinham o pH < 4,5. Com o aumento do pH vaginal, a colonização da vagina por enterobactérias coliformes é favorecida, ocorrendo maior predisposição à ITUR. Nestas mulheres, a ITUR é relativamente frequente, com taxas de 15 a 20% nas mulheres com idade superior a 60 anos, sendo os fatores de risco mais comuns atrofia vaginal, incontinência urinária, cistocele, resíduo pós-miccional, ITU antes da menopausa, estado não secretor de antígenos para o grupo sanguíneo ABO, atividade sexual, cateterização urinária e estado de deterioração funcional nas mulheres institucionalizadas<sup>3,4</sup>.

Nas mulheres pós-menopausa, com ITUR secundária à doença uroginecológica (incontinência, cistocele, resíduo urinário etc.), todos os esforços terapêuticos deverão ser feitos para sua correção, mas se não for possível e a ITUR for sintomática, o tratamento profilático com antibióticos, como nas mulheres pré-menopausa com ITUR não complicada, deverá ser realizado. O mesmo procedimento terapêutico deverá ser realizado em ITUR sintomática sem fatores complicadores (obstrução urinária, bexiga neurogênica).

Quadro 88.3 – Tratamento da bacteriúria assintomática e cistites em mulheres gestantes.

Antibióticos	Duração do tratamento	Observações
Nitrofurantoina 100mg	12/12h, 3 a 5 dias	Evitar o uso em deficientes de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase), condição rara
Amoxicilina 500mg	8/8h 3 a 5 dias	Propicia aumento da resistência bacteriana
Amoxicilina + clavulanato 500mg	12/12h, 3 a 5 dias	
Cefalexina 500mg	8/8h, 3 a 5 dias	Propicia aumento da resistência bacteriana
Fosfomicina 3g, dose única	Dose única	Concentração inibitória mínima na urina permanece elevada de 48 a 72h
Sulfametoxazol + trimetoprima 800/160mg	12/12h, 3 a 5 dias	Evitar no primeiro trimestre, pois trimetoprima é um antagonista do ácido fólico e pode levar a malformações do tubo neural e cardiovasculares. Evitar no terceiro trimestre, pois sulfametoxazol pode provocar icterícia, anemia hemolítica e kernicterus no recém-nascido

A administração de estrógenos por via oral não reduz a incidência de ITUR<sup>4</sup>, mas a aplicação intravaginal de cremes de estrógenos, se permitido seu uso, reduz a incidência de 5,9 infecções por paciente/ano para 0,5 infecção por paciente/ano<sup>4</sup>. O creme deverá ser aplicado por 30 noites consecutivas e posteriormente duas a três vezes por semana, sempre com retornos periódicos ao ginecologista assistente.

A bacteriúria assintomática na idosa não deverá ser tratada com antibioticoterapia com nível de evidência E 2b (evidência obtida de pelo menos um estudo bem desenhado e quase experimental), grau de recomendação A (baseado em estudos clínicos de boa qualidade)<sup>3</sup>.

### PROFILAXIA COM CRANBERRY (VACCINIUM MACROCARPON)

Uso de *cranberry* é indicado para profilaxia das ITUR em mulheres jovens, saudáveis, pré-menopausa, sem alterações anatômicas ou funcionais do trato urinário.

O mecanismo de ação correntemente aceito é a inibição da aderência dos uropatógenos ao uroepitélio<sup>4</sup>, através das substâncias contidas nos extratos de *cranberry* – a frutose que interfere com a aderência das fímbrias I de *E. coli* e as pró-antocianidinas que inibem a aderência das fímbrias P da *E. coli*<sup>4</sup>. Deve ser salientado que *in vitro* as pró-antocianidinas diminuem a produção de fímbrias de *E. coli*<sup>3</sup>. *Cranberry* tem também uma atividade antibacteriana contra *S. aureus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis*<sup>5</sup>. Deve ser tomado em suco ou cápsulas duas vezes ao dia, pois sua ação antiaderência não dura mais que 10 horas e sua dose diária, para ser efetiva, não pode conter menos de 36mg/dia de pró-antocianidinas.

O suco de *cranberry* tomado duas vezes ao dia durante 12 meses reduziu a incidência de ITUR em aproximadamente 30%, comparado ao placebo. Porém, os efeitos gastrintestinais são frequentes com o suco e causa importante de desistências nos estudos clínicos. O suco também contém grande quantidade de açúcar, que pode

aumentar o peso corporal, ocorrendo o contrário com o uso de cápsulas de *cranberry*. Em nosso Serviço usamos cápsulas de concentrações acima de 400mg em duas tomadas diárias, para a prevenção das ITUR, no mínimo durante 12 meses, conseguindo boa adesão ao tratamento prolongado.

Apesar de as evidências do uso de *cranberry* para a prevenção das ITUR, ainda não se têm definidos a concentração e o tempo necessário para exercer o efeito preventivo<sup>3-6</sup>.

### CRANBERRY E SUAS INDICAÇÕES PARA USO

Prevenção das ITUR, grau de evidência A, nível de evidência: estatisticamente e significante benefício em uma ou mais revisões/meta-análises.

Prevenção de úlceras de estômago<sup>6</sup>, prevenção de doença periodontal<sup>6</sup>, prevenção da influenza<sup>6</sup>, grau de evidência E, evidência indireta (opinião de especialista ou estudos laboratoriais).

Uso e segurança durante a gravidez: não há nenhuma evidência direta de segurança ou de dano para a mãe e feto como resultado do consumo de *cranberry* durante a gravidez. Indiretamente, há boas evidências científicas de que pode ser de risco mínimo seu uso, em que uma pesquisa com 400 mulheres grávidas não revelou nenhum efeito adverso quando o *cranberry* era regularmente consumido durante a gestação. Em lactação, a segurança ou prejuízos são desconhecidos<sup>5,6</sup>.

Como observação, não há evidência científica que demonstre que o *cranberry* possa propiciar efeito antiaderência nos uropatógenos que já se encontram aderidos ao uroepitélio<sup>6</sup>.

### ACIDIFICAÇÃO DA URINA

Com uso de ácido ascórbico, aproximadamente 2g/dia, não se conseguiu a acidificação da urina, sendo, portanto, ineficaz<sup>4</sup>.



## ANTISSÉPTICO URINÁRIO

O uso do hipurato de metenamina, em um estudo aleatorizado, duplo-cego, cruzado, com um seguimento de dois anos, mostrou-se efetivo na ITUR<sup>4</sup>.

## PROFILAXIA COM PROBIÓTICOS

Probióticos têm sido definidos pela OMS como micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidade adequada, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. As mulheres produzindo estrógenos ou recebendo suplementação de estrógenos possuem o predomínio da flora vaginal composta por lactobacilos que produzem e mantêm um ambiente ácido com pH < 4,5, produzindo substâncias antibacterianas (bacteriocinas e peróxido de hidrogênio em grande quantidade) e biosurfactantes, que impedem a adesão de uropatógenos às células epiteliais vaginais. Isto permite aos lactobacilos competir, multiplicar-se, colonizar e aderir às células do epitélio vaginal, impedindo o crescimento de enterobactérias coliformes, mantendo um ambiente vaginal saudável e equilibrado<sup>4,7,8</sup>.

Há mais de 80 espécies de lactobacilos no intestino e vagina, mas nem todos possuem todas estas habilidades descritas acima em restaurar a flora normal, manter-se por período prolongado, aderir às células epiteliais da vagina e regular o crescimento dos uropatógenos. As formulações orais de lactobacilos para a prevenção das infecções do trato urinário não são eficazes<sup>4</sup>. A inserção de cápsulas intravaginais contendo lactobacilos é uma via efetiva para impulsionar a colonização local<sup>7,8</sup>. Diferentes cepas de lactobacilos estão sendo utilizadas em trabalhos clínicos, mas necessitam possuir as características acima descritas. A sugestão na literatura é que grandes *trials* randomizados e controlados poderão evidenciar o uso de probióticos lactobacilos como profilaxia da ITUR na mulher saudável, sem alterações funcionais ou anatômicas do trato urinário. Alguns estudos sugerem que a aplicação intravaginal de lactobacilos pode prevenir a infecção do trato urinário<sup>4</sup>.

Em mulheres pré-menopausa, a ingestão de lactobacilos sozinha ou em combinação com metronidazol evidenciou altas taxas de cura da vaginose bacteriana (importante fator de ITUR) em relação ao placebo.

Quando comercialmente disponível, o uso de probióticos intravaginais que contenham lactobacilos *rhamnosus* GR-1 e lactobacilos *reuteri* RC-14 poderá ser utilizado uma ou duas vezes por semana para prevenir ITU<sup>3</sup>.

## IMUNOPROFILAXIA ORAL

Uro-vaxom<sup>®</sup>, um imunoestimulante oral, é um lisado bacteriano de 18 cepas de *E. coli* que, ao sofrerem um processo de alcalinização, liberam um antígeno inofensivo que é liofilizado e concentrado em cápsulas. Ao ser ingerido, atinge o tecido linfóide no íleo, onde as placas de Peyer e as células dendríticas estimulam o sistema imune específico, com a produção de linfócitos B e

imunoglobulinas G e IgA e também a resposta inespecífica com aumento dos linfócitos T e ativação de macrófagos, sendo este estímulo muito importante, pois pode agir contra outros tipos de bactéria que causam ITU. Estes achados foram demonstrados em relação ao placebo em diversos *trials* randomizados. É recomendado para mulheres com ITU recorrente, não complicadas do trato urinário<sup>3,9,10</sup>. Sua eficácia e segurança em outros grupos de pacientes (em gestantes, por exemplo) e sua eficácia relativa para profilaxia antimicrobiana precisam ser estabelecidas e não são recomendadas pelos *guidelines* da Associação Europeia de Urologia de 2011, podendo ser usado em crianças a partir dos 4 anos de idade<sup>3</sup>.

Possui também significativa ação anti-inflamatória, com melhora das queixas de disúria, polaciúria, ardor e aumento significativo do interferon gama e da interleucina-6. Apresenta diminuição de 20% de ITU nos primeiros três meses de tratamento, 43% no final dos meses de reforço imunoterápico do 7º ao 9º mês, e no final de 12 meses de tratamento atinge 34% de diminuição dos episódios de ITU em relação ao placebo<sup>9,10</sup>. Faz parte dos *guidelines* europeus<sup>3</sup> e está em uso há mais de duas décadas em vários países europeus, porém, apesar de não apresentar reações adversas importantes, ainda não é aprovado nos Estados Unidos da América por possível efeito de toxicidade e de seu uso diário prolongado<sup>1,13</sup>. Seu esquema de uso contínuo em jejum durante 90 dias consecutivos, seguido de pausa de 90 dias consecutivos e então reforço imunoterápico com 1 cápsula ao dia durante os 10 primeiros dias dos próximos três meses subsequentes são preconizados e diminuem ainda mais as taxas de recorrências em relação ao placebo<sup>9</sup>.

## IMUNOPROFILAXIA COM VACINAS: RUMO A UMA VACINA CONTRA A *ESCHERICHIA COLI* UROPATOGÊNICA (UPEC)

A partir da obtenção do sequenciamento genômico de espécies bacterianas e aplicado em cepas de *E. coli* uropatogênicas (UPEC), que possuem genoma maior que as cepas comensais, foram localizadas ilhas de patogenia (PAI), responsáveis por expressarem genes de virulência para estas cepas<sup>12</sup>.

Comparando-se cepas de *E. coli* e cistite, com cepas pielonefríticas e cepas comensais por meio das técnicas de hibridação genômica comparativa em *microarrays*, CGHa (microarranjos que contêm numerosos genes roboticamente distribuídos de forma ordenada em uma placa de vidro) e bioinformática (potentes computadores com informações biológicas, genéticas, moleculares, matemáticas, estatísticas etc.), foram identificados conclusivamente 131 genes presentes nas cepas UPEC e ausentes nas cepas *E. coli* comensais ou fecais. Entretanto, nenhum perfil único de urovirulência foi identificado, mas alta prevalência nas cepas UPEC de sistemas de aquisição, sequestro e transporte de ferro foi identificada, com grande importância para a patogênese e sobrevivência destas cepas bacterianas em meios muito pobres em ferro livre, como é o trato urinário<sup>13</sup>.

Esta associação de técnicas biológicas e de bioinformática é denominada de vacinologia reversa, a mais moderna tecnologia aplicada na produção de vacinas desenvolvida nos últimos anos. É feito o sequenciamento do genoma do agente e a análise de suas proteínas, previstas através da bioinformática e com base nas características hidrofóbicas ou hidrofílicas, determinando-se a posição provável das proteínas dentro do micro-organismo. Finalmente, é avaliada sua capacidade teórica de produzir resposta imune. Os peptídeos selecionados podem, então, ser sintetizados ou expressos em vetores para a comprovação de sua real capacidade de induzir imunidade em animais. Essa tecnologia tende a substituir os métodos tradicionais de preparo de vacinas, em especial para bactérias nessa primeira fase, podendo ser aplicada também a vírus. Através dela se elimina a necessidade de que os agentes sejam inicialmente cultivados e modificados em suas características de virulência ou os fragmentos do vírus e bactérias sejam isolados e purificados previamente, antes de serem inoculados para a análise de sua resposta imune, abreviando em muitos anos a obtenção de novas vacinas<sup>11</sup>.

Esta técnica de vacinologia reversa aplicada a *E. coli* partiu da premissa que esta espécie bacteriana não consegue adquirir prontamente do hospedeiro humano o ferro livre. Seis proteínas presentes na membrana externa das UPEC (Chua, Hma, Iha, IreA, IroN, Iuta) e envolvidas diretamente na aquisição de ferro, com potencial de se tornarem antígenos vacinais, foram isoladas. Estas proteínas da superfície da membrana externa das cepas patogênicas estão pouco ou com nenhuma frequência presentes nas cepas *E. coli* fecais ou comensais. Três destas proteínas (Hma, IreA, Iuta) foram capazes de, como antígenos, induzir a uma significativa resposta humoral e celular, demonstrando proteção significativa, ou em bexiga ou em rim, quando injetados intranasal em modelos de ITU e sepse em camundongos<sup>11,13</sup>. Estas

proteínas com potencial imunológico apresentam, na atualidade, como obstáculo à vacina sua insolubilidade e proteção sítio-específica.

Outra abordagem recente em andamento é a tentativa de se criar uma vacina universal contra as cepas patogênicas extraintestinais da *E. coli*, através da vacinologia reversa subtrativa, que comparou o genoma de várias cepas de *E. coli* extraintestinais, responsáveis por provocarem doenças como infecções do trato urinário, meningite neonatal e sepse. Esta técnica tem como finalidade identificar as várias proteínas (um *cocktail*), presentes nestas diferentes cepas bacterianas de *E. coli*, capazes, como antígenos, de provocar uma resposta imunogênica potente e duradoura contra as cepas patogênicas de *E. coli*<sup>11</sup>. Com esta nova abordagem vacinal, o horizonte para a obtenção de novas e múltiplas vacinas se apresenta mais próximo, principalmente pela crescente resistência bacteriana aos antibióticos e aos gastos astronômicos despendidos em saúde pela maioria dos países contra estas doenças, que constituem grandes causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo.

No quadro 88.4 encontram-se relacionadas as vacinas previamente testadas contra infecções do trato urinário, porém, apesar do grande avanço, nenhuma vacina potente e segura imunologicamente se encontra liberada nos EUA para seu uso<sup>2,13</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de todos os esforços pela comunidade científica, ainda a ITUR permanece como uma doença desafiante aos médicos. Todos os recursos e estratégias que temos disponíveis no momento não são suficientes sozinhos para a erradicação das ITUR, portanto, nós, em nosso Serviço, sempre iniciamos o tratamento da ITUR com a erradicação dos fatores de risco, erradicação bacteriana e profilaxia antibiótica de no mínimo 6 meses, com rea-

Quadro 88.4 – Vacinas previamente testadas contra infecção do trato urinário<sup>1,13</sup>.

Antígeno-vacina	Via de administração	Mec. de proteção	Obstáculo
Antígeno	Vesical, SC	Anticorpos, antiaderência	Heterogeneidade
FimCH	IM	Bloquear a colonização da bexiga	Variação de fases, presença em cepas não patogênicas
PapDG	IP	Bloquear a colonização do rim	Papel limitado durante a colonização
Hly (desnaturado)	IM	Prevenir a colonização do rim	Insolubilidade
IroN (desnaturado)	SC	Reduzir a colonização do rim	Insolubilidade
ChuA, Iha, Hma, IreA, Iuta, IroN	IN	Proteção para cistites e pielonefrites	Insolubilidade, proteção local específica
Cell lysates (SolcoUrovac)	IP, vaginal	Redução das recorrências	Proteção limitada, administração periódica
Cell lysates (Uro-Vaxom®)	IP, O	Ativação da resposta imune humoral e celular	Possível toxicidade a longo prazo, administração diária
<i>Escherichia coli</i> viva atenuada	Vesical	Reduzir a persistência da infecção do trato urinário	Colonização limitada na bexiga
<i>E. coli</i> morta	Vaginal	Prevenir pielonefrites	Limitada à infecção do trato superior

lização de exame de urina de rotina, cultura e antibiograma a cada 3 ou 4 meses, após suspensão de somente 3 dias da antibioticoprofilaxia. Se possível, iniciamos junto da profilaxia antibiótica a imunoprofilaxia com Uro-vaxom<sup>®</sup>, ou cápsulas de *cranberry*, com no mínimo 400mg cada (contínuo, 2 vezes/dia), ambos como preconizado nos esquemas terapêuticos de 12 meses. Muitas pacientes apresentam ITUR há muitos anos e maior dificuldade de controle ou erradicação destas ITU. Assim, se possível, associamos desde o início as três medidas profiláticas (antibióticos, Uro-vaxom<sup>®</sup> e *cranberry*). Em todas as pacientes que conseguimos sucesso terapêutico, mantemos o maior tempo possível cápsulas de *cranberry* e/ou profilaxia antibiótica pós-coital, que é o fator de risco mais importante nas ITUR, associadas a aumento da ingestão líquida diária de no mínimo 2 e ½ litros, micções frequentes no dia e micção antes e após a relação sexual. Solicitamos a obtenção das cápsulas de *cranberry* por meio de sites seguros de compra na internet ou por meio de parentes ou amigos que moram no EUA.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sivick KE, Mobley HLT. Waging war against uropathogenic *Escherichia coli*: Winning back the urinary tract. *Infect Immun* 2010; 78: 568-585.
2. Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp Mol Pathol* 2008; 85: 11-19.
3. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H *et al.* Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology (EAU), Arnhem, The Netherlands, 2011.
4. Pigrau-Serralach C. Infecciones urinarias recurrentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (Suppl 4): S28-S39.
5. Yovchevski PH, Keuleyan EE, Smilov NP. Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. *J Urol* 2008; 180: 1367-1372.
6. Dugoua J-J, Seely D, Perri D *et al.* Safety and efficacy of cranberry (*Vaccinium Macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2008; 15: 80-86.
7. Czaja CA, Stapleton AE, Yarova-Yarovaya Y, Stamm WE. Phase I trial of a *Lactobacillus crispatus* vaginal suppository for prevention of recurrent urinary tract infection in women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2007: 35387.
8. Barrons R, Tassone D. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther* 2008; 30: 453-468.
9. Bauer HW, Alloussi S, Egger G *et al.* A long-term multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 2005; 47: 542-548.
10. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoinactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 111-119.
11. Rosini R, Barocchi MA, Rappuoli R. Microbial vaccine design: the reverse vaccinology approach. In Singh M, Srivastava IK (eds). *Development of Vaccines: From Discovery to Clinical Testing*. John Wiley & Sons: Hoboken, 2011, pp 3-15.
12. Lloyd AL, Rasko DA, Mobley HLT. Defining genomic islands and uropathogen-specific genes in uropathogenic *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 2007; 189: 3532-3546.
13. Serino L, Moriel DG, Rappuoli R, Pizza M. Towards a vaccine against *Escherichia coli*-associated urinary tract infections. *Future Microbiol* 2010; 5: 351-354.



## DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME HEPATORRENAL

Vivian Lumi Onusic  
Rodrigo Bueno de Oliveira



### INTRODUÇÃO

A síndrome hepatorenal (SHR) caracteriza-se por insuficiência renal (IR) de natureza funcional decorrente de alterações circulatórias<sup>1</sup>. Não se observa lesão histológica renal<sup>2</sup>. É uma complicação decorrente da insuficiência hepática (IH), observada com frequência naqueles indivíduos com cirrose hepática. A probabilidade de desenvolvimento da SHR em pacientes com cirrose e ascite é em torno de 18% em um ano e de 39% em cinco anos<sup>3</sup>. Especula-se que a SHR também possa ser observada em pacientes com IH aguda, embora isto seja pouco comum<sup>4</sup>.

A associação entre insuficiência hepática e renal foi descrita no século XIX, a partir da observação de oligúria em pacientes com ascite<sup>5</sup>. A partir de 1960, notou-se que pacientes com IR de etiologias variadas, quando transplantados com enxerto renal obtido de cadáveres com SHR, apresentavam recuperação da função deste órgão. Este fato reforçou a teoria de o distúrbio renal ser de natureza funcional<sup>6</sup>.

Neste capítulo, convidamos o leitor a fazer uma breve revisão sobre a fisiopatologia e classificação desta doença e, posteriormente, a conhecer aspectos práticos importantes do seu diagnóstico e tratamento.

### FISIOPATOLOGIA

De acordo com a teoria da vasodilatação esplâncnica, nas fases iniciais da cirrose hepática o paciente apresenta aumento da resistência vascular intra-hepática e hipertensão portal moderada. Essas alterações levam à liberação local de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico, e a translocação bacteriana da flora intestinal deflagrando resposta inflamatória. Como consequência,

ocorre vasodilatação esplâncnica e sistêmica, levando à diminuição do volume plasmático circulatório efetivo. Nesta fase, o aumento do débito cardíaco é suficiente para manter o equilíbrio hemodinâmico.

Em estágios avançados da doença, a vasodilatação esplâncnica e sistêmica é mais intensa e a circulação hiperdinâmica não é capaz de corrigir a hipovolemia arterial efetiva. Ocorre então ativação do sistema nervoso simpático (SNS), sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e liberação do hormônio antidiurético (HAD) que aumentam a pressão arterial e a retenção de sódio e água, contribuindo para a formação da ascite.

Durante os últimos anos surgiram novas evidências apontando para que a fisiopatologia da disfunção circulatória na cirrose hepática é mais complexa do que o descrito. Na evolução da cirrose hepática ocorre declínio progressivo da função cardíaca, caracterizada basicamente pela redução do inotropismo e cronotropismo. Desconhece-se o mecanismo exato pelo qual a cirrose contribui para a disfunção cardíaca, mas provavelmente é de causa multifatorial<sup>7,8</sup>.

Por outro lado, a disfunção cardíaca contribui para o desenvolvimento da SHR. Alterações hemodinâmicas na SHR associadas à peritonite bacteriana espontânea (PBE) estão relacionadas com diminuição do débito cardíaco e aumento da vasodilatação arterial sistêmica<sup>2</sup>. Em um estudo em 23 pacientes com PBE, observou-se que oito (35%) desenvolveram disfunção renal caracterizada como SHR. Neste grupo, no momento do diagnóstico da infecção e durante o tratamento, foram observados aumentos dos níveis do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), renina plasmática, norepinefrina e da resistência vascular periférica, além da diminuição do débito cardíaco<sup>9</sup>. Em outro estudo envolvendo 66 pa-

cientes com cirrose hepática e ascite, 27 desenvolveram SHR, com redução da pressão arterial média e do débito cardíaco. A disfunção cardíaca foi um preditor independente de SHR<sup>10</sup>.

A SHR desenvolve-se devido à ativação desses sistemas que resultam em vasoconstrição renal, que é amplificada pela ativação de outras substâncias vasoativas intrarrenais, como, por exemplo, adenosina, endotelina e leucotrienos, e pela redução da produção de substâncias renais vasodilatadoras, como prostaglandinas e calicreínas. Além disso, a disfunção cardíaca contribui para a hipoperfusão renal. Como resultado, ocorre um desequilíbrio entre os sistemas vasoconstritores e vasodilatadores, levando à hipoperfusão renal.

### CLASSIFICAÇÃO

A SHR é classificada em tipos I e II (Quadro 89.1), existindo divergência na literatura quanto a se constituírem expressões diferentes da mesma doença ou serem de fato doenças distintas.

A SHR tipo I é uma lesão renal aguda (LRA) causada por rápida deterioração da função circulatória que ocorre em estreita associação com algum fator desencadeante, em geral uma infecção. É caracterizada por rápida progressão, com grave disfunção renal e deterioração da função hepática. Os níveis séricos de creatinina comumente dobram e atingem valores acima de 2,5mg/dL em menos de duas semanas. Geralmente, há um fator desencadeante, sendo comum a PBE (Quadro 89.2). Vinte e cinco por cento dos pacientes com PBE desenvolvem SHR tipo I<sup>11</sup>. O prognóstico é ruim, com sobrevida média sem tratamento de 20% em duas semanas<sup>12</sup>.

A SHR tipo II representa a clássica IR funcional, com curso da disfunção renal mais lento e com valores séricos da creatinina geralmente abaixo de 2,5mg/dL. O

sinal clínico mais frequente é a ascite refratária<sup>2</sup>. A sobrevida média sem tratamento na SHR tipo II é 50% em seis meses<sup>12,13</sup>.

### DIAGNÓSTICO

Deve-se suspeitar do diagnóstico de SHR em todo paciente com IH e alteração da função renal. Muitas vezes, não é simples comprovar redução do ritmo de filtração glomerular (RFG) em pacientes com IH, pois o nível sérico de creatinina é influenciado pela massa muscular, ingestão proteica, idade, sexo e etnia. Sabe-se que pacientes com cirrose hepática frequentemente apresentam desnutrição proteica, fato que influencia a interpretação dos níveis séricos de creatinina e a estimativa do RFG por meio de equações<sup>14</sup>.

Equações para estimar o RFG a partir do valor da creatinina sérica, como a do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)<sup>15</sup> e a de Cockcroft-Gault<sup>16</sup>, são usadas na população geral, porém, não são adequadas para pacientes cirróticos. Muitos estudos mostram que ambos superestimam o RFG<sup>17-20</sup>, contudo, a equação do MDRD parece ter acurácia um pouco maior do que o Cockcroft-Gault<sup>17</sup>.

Outros marcadores endógenos ou exógenos como o *clearance* de inulina, EDTA, io-hexol, iotalamato, cistatina C são alternativas para estimar o RFG nesses pacientes, porém não foram validados em pacientes com cirrose hepática ou são de difícil realização na prática clínica<sup>14,21,22</sup>. O NGAL (lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos) é uma proteína expressa em concentrações muito baixas em vários tecidos, incluindo rins, traqueia, pulmões, estômago e cólon<sup>23</sup>. Seu aumento ocorre quando há lesão epitelial renal após lesão de isquemia-reperusão<sup>23</sup> e nefrototoxicidade induzida por cisplatina<sup>25</sup>. Especula-se que o NGAL pode ser um marcador promissor<sup>26</sup>.

Em termos práticos, usa-se a creatinina sérica como marcador do RFG e é consenso considerar o critério de disfunção renal quando o nível sérico de creatinina está acima de 1,5mg/dL, na ausência de outras causas de IR<sup>27,28</sup>. Após a comprovação de disfunção renal em paciente com cirrose hepática, o próximo passo é diferenciar a SHR de outras causas de IR (ver Diagnóstico diferencial)<sup>2</sup>.

Em 1996, o *International Ascites Club*<sup>27</sup> publicou critérios diagnósticos para SHR, que foram modificados em 2007<sup>28</sup> (Quadro 89.3). Observe que a maioria dos critérios é clínica e com subsídio de exames laboratoriais simples.

As principais mudanças realizadas em 2007 foram: a) exclusão do *clearance* de creatinina < 40mL/min por dificuldades na coleta de urina que poderiam levar ao diagnóstico de resultados falsos-positivos; b) retirada dos critérios menores, pois nem sempre conseguem diferenciar necrose tubular aguda (NTA) de lesão funcional; c) reposição volêmica que deve ser feita com albumina e não mais com solução salina isotônica; e d) presença de infecção atual, que não exclui SHR para não retardar o diagnóstico e o tratamento<sup>2,29</sup>.

Quadro 89.1 – Tipos de SHR e suas características principais.

	SHR tipo I	SHR tipo II
Velocidade de progressão	Rápida	Lenta
Gravidade da insuficiência renal	Creatinina ≥ 2,5mg/Creatinina	< 2,5mg/dL
Presença de fator desencadeante	Frequente	Não frequente
Sobrevida média prevista	20% em 2 semanas	50% em 6 meses

Quadro 89.2 – Principais fatores desencadeantes da SHR.

Peritonite bacteriana espontânea, outras infecções bacterianas
Paracentese de grandes volumes
Hemorragia digestiva
Diuréticos, anti-inflamatório não esteroide (AINE)
Hepatite alcoólica aguda, hepatite viral aguda, outra hepatite tóxica
Procedimentos cirúrgicos maiores

### Quadro 89.3 – Critérios diagnósticos da SHR.

Cirrose com ascite  
Creatinina sérica > 1,5mg/dL  
Não redução da creatinina sérica para nível  $\leq$  1,5mg/dL após suspensão de diurético por pelo menos 2 dias e expansão volêmica com albumina (1g/kg de peso corporal/dia – máximo 100g/dia)  
Ausência de choque  
Ausência de tratamento atual ou recente com drogas nefrotóxicas  
Ausência de doença renal parenquimatosa indicada por proteinúria > 500mg/dia, micro-hematúria (> 50 hemácias/campo) e/ou ultrassonografia renal anormal

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Em pacientes com cirrose e ascite, causas comuns de IR são: NTA (41,7%), pré-renal (38%), SHR (20%) e pós-renal 0,3%<sup>1,30</sup>. São causas de NTA e IRA pré-renal a hipovolemia causada por hemorragia digestiva, o uso excessivo de diuréticos, a diarreia, o uso de drogas como anti-inflamatórios não esteroides e aminoglicosídeos. Com menor frequência, pacientes com cirrose hepática podem apresentar doença renal parenquimatosa, como, por exemplo, glomerulonefrite associada ou não aos vírus das hepatites B e C.

Outra causa de insuficiência renal a ser lembrada nestes pacientes é a disfunção renal associada à hipertensão intra-abdominal (HIA). Oligúria e alteração da função renal estão entre os sinais mais precoces de aumento da pressão intra-abdominal (PIA). HIA é definida como elevação sustentada da PIA  $\geq$  12mmHg. Quando esse valor ultrapassa 20mmHg associado a uma disfunção orgânica, define-se como síndrome compartimental abdominal (SCA). Embora não se saiba exatamente como funciona a HIA na SHR, sabe-se que a congestão venosa pode reduzir a perfusão glomerular e, consequentemente, o RFG<sup>31</sup>. Cade *et al*, mostraram aumento significativo da diurese e do *clearance* de creatinina após redução da PIA de 22 para 10mmHg, com paracentese em pacientes cirróticos<sup>32</sup>. A paracentese tem sido usada como adjuvante no tratamento da SHR, porém seu uso deve ser criterioso devido à possibilidade de indução de hipovolemia e piora da função renal.

Especula-se que a HIA faça parte da fisiopatologia da SHR, o que é reforçado por alguns estudos pequenos, nos quais a paracentese associada à injeção de albumina melhorou a função renal de pacientes com SHR<sup>33</sup>.

### ROTEIRO DIAGNÓSTICO DA SHR

A fim de facilitar o diagnóstico da SHR, sugerimos um roteiro passo a passo:

1. Considerar SHR em todo paciente com cirrose hepática, ascite e IR.
2. Confirmar a alteração do RFG por meio da dosagem de creatinina sérica.

3. Excluir outras causas de IR (NTA, pré-renal, pós-renal) utilizando parâmetros clínicos e exames simples como urina tipo I e ultrassonografia renal.
4. Aplicar os critérios diagnósticos para SHR (Quadro 89.3).
5. Diagnosticar outras complicações associadas à SHR (por exemplo, infecções como a PBE e insuficiência cardíaca).

### TRATAMENTO DA SÍNDROME HEPATORRENAL

#### TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante hepático é o tratamento de escolha para pacientes com cirrose hepática avançada, incluindo aqueles com SHR tipos I e II. Após o transplante hepático, uma proporção significativa de pacientes necessita realizar hemodiálise (35% com SHR comparado com 5% de pacientes sem SHR). Sugere-se o início dos inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus) 48 a 72 horas após o transplante, para evitar piora da função renal. O RFG alcança cerca de 30 a 40mL/min em um a dois meses de pós-operatório<sup>2</sup>. A sobrevida dos pacientes transplantados com SHR é de 60% em três anos, pouco inferior à dos pacientes sem SHR, que é de 70 a 80%<sup>34</sup>.

#### TRATAMENTO COM VASOCONSTRITORES (Tabela 89.1)

##### Síndrome Hepatorrenal Tipo I

A primeira linha de tratamento para SHR Tipo I é com um análogo da vasopressina, a terlipressina, associada a albumina (Tabela 89.1). A dose recomendada é de 1mg a cada 4 ou 6 horas, por via intravenosa (IV) e em bolo. Se a creatinina não diminuir no mínimo 25% após três dias de tratamento, recomenda-se dobrar a dose. Associada à terlipressina, a dose de albumina no primeiro dia é de 1g/kg, e nos dias seguintes, 20 a 40g/dia. O objetivo da terapia é obter um valor de creatinina sérica < 1,5mg/dL. A duração da terapia deve ser no máximo 14 dias<sup>35</sup>. A recorrência da SHR após o tratamento é em torno de 15% e o retratamento é geralmente efetivo<sup>7</sup>. Os eventos adversos mais comuns da terlipressina são cardiovasculares e isquêmicos, ocorrendo em média em 12% dos pacientes<sup>35</sup>. O custo do tratamento com a terlipressina é elevado. O valor de cada ampola de terlipressina (1mg) na farmácia do HC-FMUSP é de R\$ 200,30 (outubro/2011). O custo do tratamento com 1mg de 6/6 horas por 14 dias é em torno de R\$ 11.200,00.

Três estudos não randomizados avaliaram o uso combinado de midodrina e octeotídeo em 79 pacientes com SHR<sup>36-39</sup>. A reversão da SHR foi obtida em 40 a 70% dos pacientes<sup>37,39</sup>. A noradrenalina também se mostrou efetiva e segura no tratamento da SHR. Um estudo randomizado controlado com 22 pacientes (nove com SHR tipos I e 13 com SHR tipo II) concluiu que a noradrenalina é tão efetiva quanto a terlipressina<sup>40</sup>.



Tabela 89.1 – Sumário dos estudos randomizados com o uso de vasoconstritores na SHR.

Autores	Tratamento (número de pacientes)	Pacientes com SHR tipo I	Pacientes com SHR tipo II	Dose	Pacientes que alcançaram a reversão da SHR <sup>1</sup>
Solanki <i>et al</i> , 2003 <sup>42</sup>	Terlipressina (12) Placebo (12)	24	0	1mg/12h, IV	42% Terlipressina 0% Placebo
Sanyal <i>et al</i> , 2008 <sup>43</sup>	Terlipressina (56) Placebo (56)	112	0	1-2mg/6h, IV	34% Terlipressina 13% Placebo
Neri <i>et al</i> , 2008 <sup>44</sup>	Terlipressina (26) Controle (26)	52	0	0,5-1mg/8h, IV	81% Terlipressina 19% Controle
Martin-Llahl <i>et al</i> , 2008 <sup>45</sup>	Terlipressina (23) Controle (23)	33	13	1-2mg/4h, IV	35% Terlipressina 5% Controle
Alessandria <i>et al</i> , 2007 <sup>40</sup>	Terlipressina (12) Noradrenalina (10)	9	13	Terlipressina 1-2mg/4h IV Noradrenalina 0,1-0,7mcg/kg/min IV	83% Terlipressina 70% Noradrenalina
Sharma <i>et al</i> , 2008 <sup>46</sup>	Terlipressina (20) Noradrenalina (20)	32	0	Terlipressina 0,5-2mg/6h, IV Noradrenalina 0,5-3mg/h, IV	50% Terlipressina 50% Noradrenalina

Todos os pacientes dos estudos receberam albumina associada ao vasoconstritor<sup>1</sup>. Redução dos níveis de creatinina sérica para  $\leq 1,5$ mg/dL.

Uma revisão sistemática de estudos randomizados com vasoconstritores na SHR publicada em 2010 concluiu que a terlipressina e a albumina prolongam a sobrevivência de pacientes com SHR tipo I. O mesmo não pode ser dito para pacientes com SHR tipo II<sup>41</sup>.

### Síndrome Hepatorrenal Tipo II

Há poucos estudos que incluem pacientes com SHR tipo II. Terlipressina e albumina são eficazes em 60 a 70% dos pacientes. Porém, não se conhece o impacto no prognóstico e a taxa de recorrência após tratamento, e se esta taxa é superior à observada na SHR tipo I<sup>35,38</sup>.

### SHUNT PORTOSSISTÊMICO INTRA-HEPÁTICO POR VIA TRANSJUGULAR (TIPS)

TIPS é um procedimento de recanalização entre um ramo da veia hepática e a porção intra-hepática da veia porta, que descomprime o sistema porta e melhora a hipertensão portal. Na SHR foi pouco testado<sup>47</sup>. Porém, já se mostrou eficaz em normalizar a creatinina sérica em uma proporção significativa de pacientes com SHR tipo I. Uma complicação frequente vista em alguns estudos é o aumento de encefalopatia hepática. O TIPS pode ser uma alternativa ao tratamento quando não há resposta aos vasoconstritores<sup>2,35</sup>.

### TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

A hemodiálise (HD) é indicada para pacientes com SHR que aguardam transplante renal ou que não responderam ao tratamento convencional com vasoconstritores, albumina e paracentese. A HD clássica, muitas vezes, é difícil de ser realizada pela hipotensão, frequente nesses pacientes. A HD estendida (*sustained low-efficiency dialysis*) e a hemofiltração venovenosa contínua (HVVC) são opções quando há instabilidade hemodinâmica. Além disso, podem reduzir a pressão intracraniana em pacientes com encefalopatia hepática<sup>48</sup>. A anticoagulação com

heparina deve ser evitada em pacientes com coagulopatia, dando preferência à reposição de fluidos no modo pré-dilucional de HVVC. Quando a anticoagulação com citrato é utilizada, deve ser constantemente monitorizada, pois o fígado participa de sua metabolização.

A diálise peritoneal tem sua eficácia diminuída em pacientes com ascite volumosa. A drenagem completa da ascite entre os ciclos pode desencadear desbalanço na distribuição de fluidos corporais, resultando em hipotensão<sup>49</sup>.

Até o momento não se sabe qual o melhor método dialítico a ser empregado em pacientes com SHR, e também se a terapia renal substitutiva melhora o prognóstico de pacientes que não são candidatos a transplante hepático. Não há estudos comparando terapia dialítica com o uso de vasopressores<sup>8</sup>.

### SISTEMA RECIRCULANTE DE ADSORÇÃO MOLECULAR (MARS)

MARS é uma terapia de suporte hepático que utiliza um dialisato enriquecido com albumina para facilitar a remoção de toxinas ligadas à albumina. Pode ser uma opção de tratamento enquanto o paciente aguarda transplante hepático.

O sistema é composto por três diferentes compartimentos líquidos: um circuito sanguíneo, um circuito contendo albumina humana a 20% com uma coluna de carvão para adsorção e uma coluna de resina trocadora de ânions e um circuito de diálise. É necessária uma máquina de diálise convencional ou um sistema de hemofiltração contínua para controle do sangue e do circuito de diálise<sup>50</sup>. (Fig. 89.1).

A quantidade de substâncias removidas pela diálise com albumina é maior do que na diálise convencional, principalmente metabólitos e medicamentos acumulados, devido à insuficiência hepática e renal. Substâncias como óxido nítrico, benzodiazepínicos, ácidos biliares, produtos da bilirrubina estão ligadas à albumina, ou solúveis em

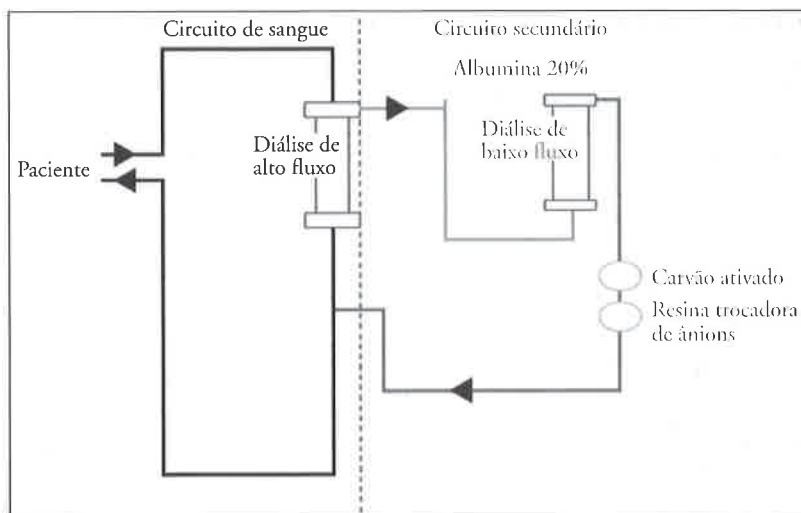


Figura 89.1 – Sistema recirculante de adsorção molecular (MARS – Modificado de Bouchard<sup>53</sup>).

água (creatinina, ureia, triptofano e amônia<sup>51</sup>). Assim, a terapia MARS pode ser indicada na insuficiência hepática aguda, insuficiência hepática crônica descompensada (SHR, encefalopatia hepática, icterícia progressiva), prurido não tratável na colestase hepática, intoxicação aguda ou *overdose* de substâncias potencialmente ligadas à albumina e manejo perioperatório de transplante hepático<sup>50</sup>.

Em um estudo realizado por Mitzner *et al*, 13 pacientes com SHR tipo I foram randomizados em dois grupos, 8 no grupo MARS e 5 no grupo controle. A sobrevida em sete dias no grupo MARS foi de 67 e 0% no grupo controle. Em 30 dias, a sobrevida no grupo MARS foi de 25%<sup>52</sup>.

## PREVENÇÃO DE SÍNDROME HEPATORRENAL

Em pacientes com cirrose e PBE já é bem estabelecido que a albumina previne o desenvolvimento de SHR. Sort *et al*, mostraram que, associada à antibioticoterapia, a albumina na dose de 1,5g/kg de peso no primeiro dia do tratamento seguido de 1g/kg no terceiro dia diminuiu a incidência de SHR tipo I, a taxa de mortalidade intra-hospitalar e a mortalidade em três meses<sup>54</sup>. Sugerimos um roteiro de ações que podem prevenir o desenvolvimento de SHR por meio de estratégias que atuam sobre fatores desencadeantes de SHR (Quadro 89.4).

Quadro 89.4 – Roteiro de ações para prevenir o desenvolvimento de SHR.

Fator associado à SHR	↑ Racional	Ação
Ascite	↑ PIA	↓ volume arterial efetivo
Restrição de sal	↓ perfusão renal	Diuréticos*, Paracentese**
Hemorragia digestiva	Piora hemodinâmica	
Correção da volemia	↓ perfusão renal	Prevenção com betabloqueadores
Hepatite alcoólica aguda	Corticosteroides***	Piora da função hepática e hemodinâmica
AINE	↓ prostaglandinas****	Evitar fortemente
	↑ efeito do HAD	

\*Precauções com o uso de diuréticos: controle diário do balanço hídrico (perder no máximo de 0,5 a 1kg/dia). Lembrar que os pacientes com cirrose respondem melhor à espironolactona do que a furosemida, pois 50% apresentam hiperaldosteronismo. A dose de espironolactona pode variar de 50 a 400mg/dia, e a dose de furosemida, de 20 a 160mg/dia. Considera-se um paciente com ascite refratária a diurético quando não há mobilização da ascite com a dose máxima de diuréticos, em vigência de restrição adequada de sódio e sem o uso de AINE.

\*\*Paracentese – usar albumina IV antes do procedimento (8g/litro de fluido ascítico a ser removido). A disfunção circulatória induzida pela paracentese depende da quantidade de fluido removido: evitar retirar mais que 5 litros por procedimento.

\*\*\* Critérios de uso de corticosteroides: diagnóstico altamente provável de hepatite alcoólica aguda, escore de Maddrey (função discriminante) > 32 e/ou encefalopatia hepática. Prednisona ou prednisolona 40mg/dia durante quatro semanas.

\*\*\*\* Evitar o uso de AINE, pois a cirrose é a condição humana na qual a perfusão renal é mais dependente de prostaglandinas.

## CONCLUSÕES

- A SHR é uma complicação grave e potencialmente fatal da cirrose hepática.
- Sua fisiopatologia não é completamente compreendida e envolve retenção de sal e água, vasodilatação arterial periférica, vasodilatação esplâncnica, hipertensão portal, hipertensão intra-abdominal e disfunção cardíaca.
- Todo paciente com cirrose e ascite que desenvolve IR deve ser avaliado quanto à possibilidade de SHR.
- Até o momento não existe um marcador ideal para avaliar o RFG em pacientes com cirrose hepática. A creatinina não é o marcador ideal para o diagnóstico, porém é o mais utilizado na prática clínica. O surgimento de novos marcadores do RFG são promissores neste campo.
- Os critérios para o diagnóstico da SHR são baseados na exclusão de outras causas de IR.
- O tratamento definitivo para a SHR é o transplante hepático. Medidas de suporte, como o MARS e o TIPS, podem ser efetivas, porém não estão amplamente disponíveis e seu custo é elevado.
- O uso de medicamentos como a terlipressina ou noradrenalina, associados à albumina, continuam sendo a principal estratégia de tratamento.
- O uso profilático da albumina IV em pacientes com PBE diminui a incidência de SHR e deve ser realizado sempre que possível. Da mesma forma, recomendamos o uso da albumina IV quando da realização de paracentese de grandes volumes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008; S93-S103.
2. Arroyo V, Fernandez J, Gines P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2008; 81-95.
3. Gines A, Escorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 229-236.
4. Khalili H, Soudbakhsh A, Talasaz AH. Severe hepatotoxicity and probable hepatorenal syndrome associated with sulfadiazine. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 888-892.
5. Von Frerichs FT. Tratado práctico de las enfermedades del hígado, de los vasos hepáticos y de las vías biliares. In Von Frerichs FT (ed). *Tratado Práctico de las Enfermedades del Hígado, de los Vasos Hepáticos y de las vías biliares*, 3ª ed. Carlos Billy-Bailliere: Madrid, 1877.
6. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM et al. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969; 1367-1371.
7. Sola E, Gines P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol* 2010; 1135-1145.
8. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 1279-1290.
9. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003; 1210-1218.
10. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 439-447.
11. Navasa M, Follo A, Filella X et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998; 1227-1232.
12. Arroyo V, Fernández J, Jiménez W. Renal function in liver disease. In Greenberg A (ed). *Primer on Kidney Disease*, 5th ed. Saunders-Elsevier: Philadelphia, 2009, pp 261-267.
13. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 1819-1827.
14. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 605-613.
15. 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; 461-470.
16. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 31-41.
17. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003; 269-278.
18. Caregaro L, Menon F, Angeli P et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994; 201-205.
19. Roy L, Legault L, Pomier-Layrargues G. Glomerular filtration rate measurement in cirrhotic patients with renal failure. *Clin Nephrol* 1998; 342-346.
20. Orlando R, Floreani M, Padrini R, Palatini P. Evaluation of measured and calculated creatinine clearances as glomerular filtration markers in different stages of liver cirrhosis. *Clin Nephrol* 1999; 341-347.
21. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 2473-2483.
22. Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P et al. Plasma clearance of non-radioactive iothexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 1995; 257-263.
23. Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochim Biophys Acta* 2000; 272-283.
24. Mishra J, Ma Q, Prada A et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 2534-2543.
25. Mishra J, Mori K, Ma Q et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 307-315.
26. Endre ZH, Westhuyzen J. Early detection of acute kidney injury: emerging new biomarkers. *Nephrology (Carlton)* 2008; 91-98.
27. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 164-176.
28. Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 1310-1318.
29. Fernandez J, Monteagudo J, Bargallo X et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005; 627-634.
30. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003; 233-243.
31. Mohmand H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2011; 615-621.
32. Cade R, Wagemaker H, Vogel S et al. Hepatorenal syndrome. Studies of the effect of vascular volume and intraperitoneal pressure on renal and hepatic function. *Am J Med* 1987; 427-438.
33. De Waele JJ, De Laet I, Kirkpatrick AW, Hoste E. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Am J Kidney Dis* 2011; 159-169.



34. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M *et al*. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 361-365.
35. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 397-417.
36. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, *et al*. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 1690-1697.
37. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL *et al*. Octreotide/midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007; 742-748.
38. Moreau R, Lebrec D. Acute kidney injury: new concepts. Hepatorenal syndrome: the role of vasopressors. *Nephron Physiol* 2008; 73-79.
39. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 55-64.
40. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, *et al*. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007; 499-505.
41. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 576-584.
42. Solanki P, Chawla A, Garg R *et al*. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 152-156.
43. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G *et al*. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 1360-1368.
44. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M *et al*. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 830-835.
45. Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M *et al*. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 1352-1359.
46. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 506-511.
47. Rossle M, Ochs A, Gulberg V *et al*. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000; 1701-1707.
48. Bandyopadhyay S, Jakobson D, Chhabra KD, Baker A. Improvement of cerebral blood flow patterns in hepatorenal syndrome using sustained low-efficiency dialysis. *Br J Anaesth* 2010; 547-548.
49. Li F, Cheng I. Hepatorenal syndrome. In Fechal J, Johnson R, Floege J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*, 4<sup>th</sup> ed. Elsevier: United States of America, 2010, pp 858-867.
50. Saliba F. The Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in the intensive care unit: a rescue therapy for patients with hepatic failure. *Crit Care* 2006; 118.
51. Mitzner SR, Stange J, Klammt S *et al*. Albumin dialysis MARS: knowledge from 10 years of clinical investigation. *ASAIO J* 2009; 498-502.
52. Mitzner SR, Stange J, Klammt S *et al*. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; 277-286.
53. Bouchard J, Khosla N, Mehta RL. Emerging therapies for extracorporeal support. *Nephron Physiol* 2008; 85-91.
54. Sort P, Navasa M, Arroyo V, *et al*. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 403-409.

## TRATAMENTO DA GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL (GESF) PRIMÁRIA EM ADULTOS

Marcus Vinicius de Pádua Netto  
Thaís Cruvinel Campos Bonfim  
Luiz Cláudio de Pádua Netto



### INTRODUÇÃO

A glomerulosclerose segmentar focal (GESF) primária é uma entidade clínico-patológica que se manifesta como síndrome nefrótica e apresenta grande potencial para evoluir com doença renal crônica terminal<sup>1</sup>. Tem-se tornado cada vez mais uma lesão importante encontrada nos quadros de síndrome nefrótica em adultos e continua a ser uma lesão frequente em crianças e adolescentes com síndrome nefrótica, particularmente nos Estados Unidos, Brasil e muitos outros países<sup>2-5</sup>.

A GESF é uma doença definida pelos achados à biópsia renal sendo a lesão clássica, descrita primeiramente por Rich em 1957, uma lesão glomerular cicatricial com colapso vascular e esclerose mesangial em uma parte (segmento) de alguns (focal), mas nem todos, glomérulos<sup>6</sup> (Figs. 90.1 e 90.2).

É importante perceber que a GESF é um diagnóstico descritivo e não uma entidade única, podendo ser idiopática (primária; de causa desconhecida) ou secundária a uma variedade de condições clínicas<sup>7</sup>.

Embora essas lesões sejam bastante características das doenças que afetam principalmente os podócitos, danos semelhantes ocorrem em associação com alterações funcionais e estruturais de adaptação que se desenvolvem como consequência de uma perda significativa de néfrons funcionantes ou outras doenças sistêmicas<sup>8-10</sup>.

Distinguir entre as formas primária e secundária não é meramente semântica, mas tem importantes implicações terapêuticas<sup>8</sup>. Geralmente, a distinção pode ser feita a partir da história de alguns exames adicionais como

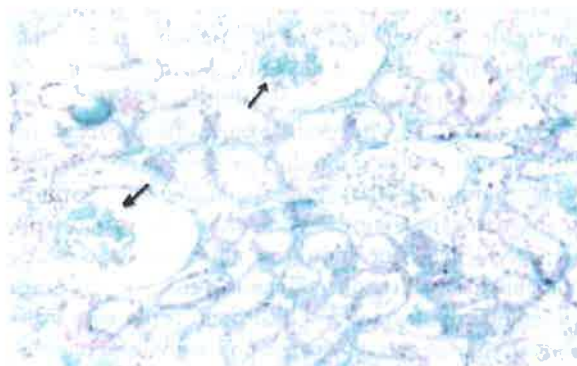


Figura 90.1 – Microscopia óptica mostrando esclerose segmentar com colapso de alças capilares em 2 glomérulos (setas) e 1 glomérulo com aspecto normal (tricroômico de Masson; 110x).

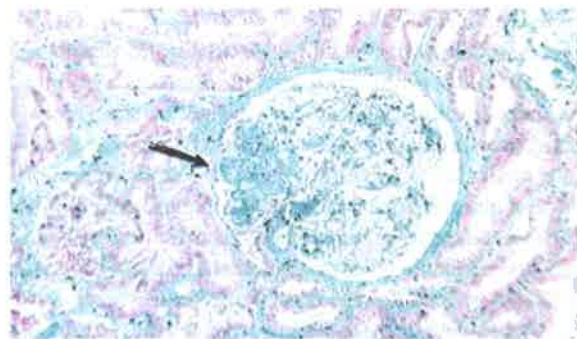


Figura 90.2 – Microscopia óptica mostrando glomérulo com esclerose segmentar e colapso de alças capilares (seta), sinequiada à cápsula parietal de Bowman (tricroômico de Masson; 300x).

a albumina sérica, que é um importante parâmetro clínico para distinguir entre GESF secundária à hiperfiltração e outras formas de GESF<sup>8,9</sup>.

Em um estudo com 37 pacientes com GESF comprovada por biópsia, Praga *et al* mostraram que a albumina sérica foi significativamente menor em pacientes com suposta GESF primária (albumina sérica < 3g/dL), em comparação com GESF secundárias a obesidade mórbida, refluxo vesicoureteral ou redução de massa renal (albumina sérica > 3,5g/dL)<sup>11</sup>.

Em contraste com GESF associada à hiperfiltração, outras formas de GESF secundária como a viral, induzida por drogas e GESF familiar, também podem apresentar-se com baixa concentração de albumina sérica<sup>12,13</sup>.

Tem sido sugerido que essas formas podem ser diferenciadas por avaliação dos podócitos pela microscopia eletrônica, com leve apagamento ocorrendo na GESF secundária e apagamento completo na GESF primária<sup>14-19</sup>.

## ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

Já é bem reconhecido que a GESF é uma via final comum de lesão glomerular, particularmente envolvendo os podócitos, que são células epiteliais altamente especializados que cobrem toda parte exterior da membrana basal glomerular<sup>20-25</sup>.

Seus processos podálicos formam um complexo padrão interdigitantes com fendas (poros de fenda), que são ligados por contatos proteína-proteína extracelular para formar o diafragma de fenda, desempenhando um papel crítico na manutenção da permeabilidade e seletividade glomerular e integridade estrutural da barreira de filtração glomerular, evitando a perda de proteínas para o espaço urinário<sup>22,23</sup>.

A patogênese ainda é desconhecida, mas existem fortes evidências que pode ser resultado da lesão da célula epitelial visceral ou podócitos, principal problema na maioria das formas de GESF, bem como em outras podocitopatias, como a doença por lesões mínimas, devido a um fator ou fatores circulantes no plasma<sup>24-26</sup>.

Apesar das evidências do acometimento dos podócitos na gênese da GESF, o acometimento das células epiteliais parietais, sem acometimento dos podócitos, tem sido descrito como importantes na patogênese da lesão da GESF<sup>27</sup>.

A existência de um fator circulante no plasma de pacientes com GESF primária, que aumenta a permeabilidade do capilar glomerular a proteínas, tem sido sugerida nas últimas décadas, sendo esse fator possivelmente o mediador envolvido na lesão da célula do epitélio visceral glomerular, e está apoiada em parte pela rapidez e incidência relativamente alta de recorrência da doença após o transplante renal em pacientes que evoluíram para o estágio final da doença renal em três anos<sup>28-30</sup>.

A proteinúria pode desenvolver-se em minutos ou horas após o transplante renal, e troca de plasma instituído no início do curso da doença recorrente remove o fator circulante e resulta em remissão da proteinúria<sup>31,32</sup>.

Em 1984, Zimmerman infundiu em ratos o soro de um paciente com GESF recorrente, os quais desenvolveram proteinúria, sugerindo que o fator circulante estava presente na circulação de pacientes GESF e poderia reprodutir lesão glomerular quando transferido para uma série normal. Além disso, tanto a plasmáfereze como imunoadsorção foram usadas com sucesso na indução da remissão da proteinúria, provavelmente pela remoção do fator circulante<sup>33</sup>.

Recentemente, o fator citocina 1 cardiotropina-like (CLC-1), um membro da família da interleucina-6 (IL-6), foi identificado como um candidato para o fator de permeabilidade da GESF<sup>34</sup>.

Novos estudos sugerem que a CLC-1 pode ser o fator de GESF recorrente pós-transplante renal e a concentração de CLC-1 na circulação de pacientes com GESF recorrente pode ser até 100 vezes maior do que em indivíduos normais. Estudos para confirmar e ampliar essas observações estão em andamento.

Wei C *et al*, recentemente, mostraram que o receptor solúvel da uroquinase (suPAR) está elevado em dois terços dos indivíduos com GESF primária, mas não nos pacientes com outras doenças glomerulares. Mostraram ainda que maior concentração do receptor antes do transplante renal eleva o risco de recorrência de GESF após o transplante, concluindo que o suPAR é um fator circulante que pode causar GESF<sup>35</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

Diversas variantes histológicas de GESF têm sido descritas. Em 2004, um grupo de nefropatologistas coordenado por D'Agati *et al* publicou a classificação de Columbia para GESF primária, que divide esta entidade em cinco variantes com base em aspectos morfológicos. São elas: 1. clássica (sem outras especificações); 2. colapsante; 3. celular; 4. lesão apical (*tip lesion*); e 5. peri-hilar<sup>36</sup>.

Tais variantes parecem corresponder a diferentes implicações clínicas, prognósticas e terapêuticas, sendo mais prováveis de ocorrer em relação a certas etiologias. A variante peri-hilar está associada com hiperfiltração, enquanto a induzida por HIV e drogas tipicamente resultam em colapsante. No entanto, existe uma clara sobreposição, e pacientes com GESF clássica podem apresentar-se com outra variante<sup>37</sup>.

A função renal é geralmente preservada em pacientes com a variante apical, os quais atingem a remissão completa com mais frequência do que aqueles com GESF colapsante, que têm piores taxas de sobrevida renal. A variante celular, que é relativamente rara (responsável por 3-4% apenas dos casos GESF), tem apresentação clínica similar às variantes apical e colapsante, com taxa de remissão entre as variantes colapsante e clássica da GESF<sup>37</sup>.

## QUADRO CLÍNICO

GESF pode ocorrer em qualquer idade. Nos adultos, a idade média de início varia entre 40 e 50 anos, afetando tanto homens quanto mulheres, na proporção de 1:1<sup>39</sup>.



Proteinúria é quase invariável, induzindo síndrome nefrótica em proporção variável de pacientes, que varia com o número de pacientes biopsiados com proteinúria não nefrótica, mas geralmente é de 60% no início e pode ser tão alto quanto 80 a 90% com o tempo<sup>40,41</sup>. Formas secundárias de GESF raramente apresentam quadro de síndrome nefrótica clássica, mesmo na presença de proteinúria bastante elevada os pacientes não se tornam hipoalbuminêmicos<sup>42</sup>.

Além da proteinúria, hematuria microscópica (30-50%) e hipertensão (45-65%) são características comuns encontradas em ambas, GESF primária e secundária<sup>39,42,43</sup>.

Podemos encontrar, na apresentação do quadro, déficit de função renal em 25 a 50% dos pacientes, manifestado por *clearance* de creatinina diminuído ou creatinina sérica elevada tanto em pacientes nefróticos quanto naqueles com proteinúria não nefrótica, sendo que nos nefróticos a proteinúria é variável em intensidade, podendo atingir níveis superiores a 20g/dia<sup>39,41-43</sup>.

## PROGNÓSTICO

A eficácia da terapia da GESF deve sempre ser considerada em relação à história natural da doença, uma vez que a primária não tratada geralmente segue um curso progressivo para doença renal crônica terminal (DRCT)<sup>39</sup>. A taxa de remissão completa espontânea entre os pacientes com síndrome nefrótica é desconhecida, mas é provavelmente inferior a 10% dos casos<sup>37-39,40-43</sup>.

A presença de proteinúria intensa, ritmo de filtração glomerular reduzido, hipertensão arterial e presença de fibrose intersticial em grau moderado a avançado na biópsia renal se associam com pior prognóstico e menos probabilidade de resposta terapêutica<sup>38,39-44</sup>.

Pacientes com a síndrome nefrótica (proteinúria  $\geq 3$  ou 3,5g/dia e baixa concentração plasmática de albumina) têm taxas de sobrevida renal de cinco anos de 60 a 90% e taxas de sobrevida renal de 10 anos de 30 a 55%<sup>40,41</sup>.

Proteinúrias maciças, com valores acima de 10g/dia, quando não respondem ao tratamento, estão associadas com pior prognóstico, com maioria dos pacientes evoluindo para DRCT em cinco anos. Em contraste, proteinúria não nefrótica está relacionada com prognóstico muito melhor, com sobrevida > 80% após 10 anos<sup>39,40,42,45</sup>.

Pacientes que se apresentam com grave disfunção renal quando diagnosticada a doença têm pior prognóstico, com sobrevida renal bastante reduzida. Em uma série, por exemplo, pacientes com uma concentração de creatinina plasmática superior a 1,3mg/dL tiveram diminuição significativa de sobrevida renal de 10 anos (27 contra 100% para aqueles com creatinina plasmática menor), que foi independente do grau de proteinúria<sup>45</sup>.

A presença de fibrose intersticial no momento da apresentação prediz pobre sobrevida renal, embora isso possa refletir GESF secundária em alguns casos<sup>45</sup>.

A variante colapsante é particularmente associada a pior prognóstico e é muitas vezes considerada uma doença diferente. Embora a associação de outros achados

histológicos com o prognóstico é menos claro, os pacientes com variante apical (*tip lesion*) têm sido considerados mais propensos a responder à terapia com esteroides ou para curar espontaneamente (se a função renal é normal), embora ainda discutível, e a presença desta lesão não garante a capacidade de resposta<sup>38,40-45</sup>.

O mais forte indicador prognóstico é a resposta inicial ao tratamento, independentemente do tipo de histologia, sendo a resposta ao tratamento definida em termos de grau de redução da proteinúria<sup>39-42,45</sup>.

## TRATAMENTO

### CRITÉRIOS DE RESPOSTA AO TRATAMENTO

**Resposta completa** – desaparecimento do edema, normalização da albumina e dos lipídios, proteinúria de 24 horas < 0,3g/1,73m<sup>2</sup> de superfície corporal (SC) ou proteinúria < 0,3g/1,73m<sup>2</sup>.

**Resposta parcial** – desaparecimento do edema, normalização da albumina e dos lipídios, proteinúria de 24 horas entre 0,3 e 3,5g/1,73m<sup>2</sup> superfície corporal (SC) ou proteinúria entre 0,3 e 3g/1,73m<sup>2</sup>.

**Recidiva** – retorno de proteinúria a  $\geq 3,5$ g/dia em alguém que passou por remissão completa ou parcial, podendo ser ainda classificada como frequente: 2 recidivas em 6 meses ou 4 recidivas em 12 meses.

**Dependência** – duas ou mais recidivas durante o período de redução da dose do corticosteroide, ou duas recidivas consecutivas, ocorrendo em duas semanas do término da corticoterapia.

**Resistência** – persistência do edema, hipoalbuminemia, dislipidemia e proteinúria de 24 horas > 3,5g/1,73m<sup>2</sup> ou relação proteína/creatinina (RPC) > 3 após 12 a 16 semanas de terapêutica adequada com prednisona em um adulto, ou para pacientes que têm alguma redução da proteinúria com terapia mais prolongada que não atendam aos critérios de remissão parcial. Alguns investigadores também incluem a normalização da concentração plasmática de albumina na definição da resposta terapêutica<sup>42</sup>.

### TRATAMENTO SINTOMÁTICO

O controle da pressão arterial e a redução da proteinúria, significativamente, diminuem a progressão da insuficiência renal em pacientes com doença renal proteinúrica diabética e não diabética. Portanto, todos os pacientes com GESF devem receber terapia sintomática, para a redução da proteinúria, que deve ser reduzida para < 0,5g/dia e a pressão arterial para 130/80mmHg ou menos em pacientes com proteinúria de > 1g/dia<sup>45,46</sup>. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), são classes de drogas preferíveis porque são mais efetivos que outros agentes anti-hipertensivos na diminuição da progressão da doença renal em não diabéticos<sup>39,40-46</sup>.

Metabolismo lipídico anormal está usualmente presente na síndrome nefrótica, sendo os mais proeminentes a hipertrigliceridemia e o aumento do nível de LDL-colesterol e lipoproteína A, uma combinação altamente aterogênica. As estatinas são muito efetivas na redução do colesterol total e LDL-colesterol, e apresentam menor redução nos triglicérides e lipoproteína A<sup>39,46,47</sup>. Sendo assim, pacientes com GESF que têm síndrome nefrótica persistente e/ou doença renal crônica devem ser tratados com estatina.

Anti-inflamatórios não hormonais (AINEs) também podem reduzir a proteinúria, mas raramente são usados, dado seu potencial para reduzir a função renal. A única circunstância em que deve ser considerados AINEs em GESF primária é em pacientes com proteinúria maciça e estágio final da doença renal, na tentativa de induzir a nefrectomia química<sup>39,42,46</sup>.

## TRATAMENTO IMUNOSSUPRESSOR

Na presença de proteinúria não nefrótica, não deve ser introduzido nenhum tratamento específico como corticosteroide ou imunossupressor. Está indicado apenas o controle das manifestações sistêmicas que possam contribuir para a progressão da doença renal, devendo ser consideradas em GESF idiopática e proteinúria > 3g/dia<sup>39,45</sup>.

Estes pacientes, no entanto, também não são previsíveis na apresentação, sendo talvez mais importante pesar os riscos e benefícios da terapia com corticoides em pacientes idosos ou naqueles com comorbidades.

## CORTICOSTEROIDES

Embora menos efetivos do que na doença de lesões mínimas, a GESF primária parece responder a glicocorticoides, que continua sendo sua principal forma de tratamento, no entanto, uma terapia mais prolongada (12 a 16 semanas) e com doses diárias elevadas de prednisona (1mg/kg/dia) é necessária para induzir a remissão, com exceção da GESF colapsante<sup>38,39,43,48,49</sup>.

O tempo médio para a remissão é de 3 a 4 meses, com a maioria dos pacientes entrando em remissão após 6 meses de uso. As taxas de remissão variam de 40 a 80%, dependendo da função renal inicial, variante patológica e extensão da fibrose intersticial à biópsia renal<sup>48,49</sup>.

## CICLOFOSFAMIDA

A introdução de um agente alquilante deve ser feita de maneira cuidadosa devido aos seus graves efeitos colaterais, podendo ser indicada nos pacientes corticorresistentes ou corticodependentes e com efeitos colaterais aos corticosteroides que justifiquem sua interrupção<sup>50</sup>.

Na opção de um agente alquilante, a ciclofosfamida ou o clorambucil são utilizados com maior frequência, não existindo evidências de que o clorambucil seja mais eficiente que a ciclofosfamida para o tratamento da síndrome nefrótica de pacientes com GESF primária. Por outro lado, o clorambucil pode apresentar maior poten-

cial oncogênico e, em nosso meio, é comercializada com preço superior ao da ciclofosfamida<sup>51,54</sup>.

A ciclofosfamida é um agente alquilante que possui um potencial antitumoral e atividade imunossupressora, com dados da eficácia do uso desse agente em pacientes com GESF bastante limitados. Estudos retrospectivos sugerem que a terapia inicial com ciclofosfamida e prednisona não é mais efetiva que a prednisona em monoterapia<sup>44,48-51</sup>.

No entanto, o tratamento inicial com ciclofosfamida pode induzir remissão, uma nova remissão ou remissão mais estável em mais de 70% dos casos, sendo, por isso, utilizada em recidivas frequentes de pacientes corticodependentes portadores de GESF, porém não é muito efetiva em corticorresistentes<sup>50,53,55</sup>.

O estudo retrospectivo mais otimista relatou taxa de remissão de somente 24% nesses pacientes<sup>51</sup>. A dose recomendada é de 2 a 3mg/kg/dia, por via oral, por até 12 semanas, ou até atingir a dose máxima acumulada de 200mg/kg, devido ao seu potencial efeito tóxico gonadal<sup>51,54</sup>.

Essa dose deve ser reduzida ou interrompida na presença de leucopenia (leucócitos sanguíneos inferiores a 3.000/mm<sup>3</sup>), infecções e cistite hemorrágica. Recomenda-se a associação com prednisona em dose baixa (10 a 15mg/dia ou 0,2mg/kg/dia)<sup>55</sup>.

A dose recomendada do clorambucil é de 0,1 a 0,2mg/kg/dia e a dose total acumulada não deve ultrapassar 750mg, devendo ter os mesmos cuidados relacionados ao seguimento de quem usa ciclofosfamida<sup>57-59</sup>.

## CICLOSPORINA

Ciclosporina A (CsA) é uma pró-droga que se torna ativa após a ligação farmacológica ao seu receptor específico citoplasmático, a ciclofilina. O complexo CsA-ciclofilina interfere com um complexo de fosfatases chamado calcineurina, que tem um papel fundamental na resposta imune<sup>60</sup>.

O contato com a célula apresentadora de antígeno gera um forte influxo de íons cálcio para o linfócito, o que resulta na ativação da calcineurina com consequente desfosforilação de uma família de proteínas chamada fator nuclear ativador de células T (NFAT). Depois de ser desfosforilada pela calcineurina, NFAT entra no núcleo onde participa da síntese de interleucina-2 (IL-2) que desencadeia a proliferação de linfócitos<sup>61,62</sup>.

A justificativa para o tratamento da GESF primária com CsA é baseada na suposição de que essas drogas inibem a produção do fator circulante pelas células T, da mesma forma que inibem a produção de IL-2<sup>62</sup>. No entanto, há evidências consistentes de estudos em ambos, experimental e humano, de que a ciclosporina também diminui ou elimina a proteinúria em GESF por mecanismos não imunológicos<sup>63,64</sup>.

Assim, CsA pode alterar a progressão da cascata de ativação pela diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células T e assim manter o ciclo ce-

lular entre G0 e G1. Este mecanismo de ação, conhecido como inibição da calcineurina, faz a CsA uma droga atraente para doenças autoimunes<sup>63-69</sup>.

A ciclosporina no tratamento das glomerulonefrites pode induzir nova remissão em 73% dos pacientes corticodpendentes, embora, quando comparada à ciclofosfamida (CFM) uma nova recidiva é mais comum após tratamento com CsA<sup>70-74</sup>.

Enquanto a ciclofosfamida apresenta pouco benefício em corticorresistentes, a taxa de remissão aumenta, significativamente, após tratamento com ciclosporina, porém a continuação do tratamento com ciclosporina por mais de 12 meses está associada com aumento significativo de fibrose tubulointerstitial, devendo, portanto, seu uso ser cauteloso porque pode até mesmo acelerar a progressão da doença renal<sup>70-73</sup>.

Dois estudos prospectivos com 6-12 meses de tratamento com ciclosporina ou placebo foram realizados em adultos com taxa de remissão significativamente maior nos pacientes tratados com ciclosporina (60-69%), em comparação com o grupo placebo (4-33%)<sup>71,72</sup>.

No entanto, em um ano de descontinuação de ciclosporina, entre 60 e 80% dos pacientes tiveram uma recaída, mas a função renal foi mais bem preservada em quatro anos em pacientes tratados com ciclosporina. A alta taxa de recidiva pode diminuir com a uso prolongado durante o tratamento, e como a ciclosporina continua por um ano seguido por uma lenta redução gradual da dose resultou em remissão mais durável<sup>73</sup>.

A nefrotoxicidade demonstrada pela ciclosporina no tratamento da GESF está associada a doses mais elevadas (> 5mg/kg/dia), maior porcentagem de glomérulos com lesões de GESF e insuficiência renal antes do tratamento (*clearance* de creatinina < 40-60mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

O estudo de Cattran *et al*, avaliando 49 pacientes adultos com GESF resistente a corticosteroides, demonstrou que, em um regime de 26 semanas de terapia de ciclosporina comparado com placebo, no final do período havia ocorrido remissão parcial ou completa da proteinúria em 70% do grupo de tratamento contra 4% do grupo placebo<sup>71</sup>.

O estudo de Ponticelli *et al* comparou a ciclosporina e o tratamento sintomático em 44 pacientes (adultos e crianças) com síndrome nefrótica resistente a corticosteroides, 57% dos pacientes diagnosticados por biópsia com GESF e tratados com ciclosporina entraram em remissão (completa ou parcial)<sup>72</sup>.

A maioria das remissões ocorreu nas primeiras 4 semanas; a maioria dos pacientes em remissão, porém, havia passado por recidiva no final do mês 12, quando a ciclosporina foi suspensa.

A noção de dependência à CsA foi parcialmente reconsiderada em uma série de 36 pacientes adultos, que foram submetidos a repetidas biópsias após 1-5 anos de tratamento com CsA<sup>74</sup>. Quatorze dos 36 pacientes foram tratados durante 26 ± 14,5 meses (10 com lesões mínimas e quatro com GESF). Após um longo período de remissão, a CsA foi lenta e progressivamente reduzida, até ser

totalmente suspensa, e nestes 14 pacientes a remissão foi durável e mantida sem corticosteroides em 11 e com baixa dose de corticosteroides em três.

O esquema proposto para tratamento com CsA tem sido iniciar o tratamento nos casos de:

1. Corticorresistência (após 12-16 semanas de prednisona 1mg/kg/dia).
2. Corticodpendência (substituir por CsA).
3. Contraindicação/toxicidade aos corticosteroides.

Iniciar com dose de 3-4mg/kg/dia (máximo de 5mg/kg em adultos), dividida em 2 tomadas, mantida por pelo menos 6 meses, associada com prednisona 0,10-0,15mg/kg/dia por 6 meses, quando então também é reduzida para 5mg/dia enquanto a CsA for mantida.

Em não responsivos, é aconselhável suspender CsA com 6 meses; nos pacientes que conseguiram remissão total, manter CsA por mais 6 meses e suspender a medicação com 1 ano; naqueles com remissão parcial, manter a CSA por mais 12 meses, mas com a menor dose necessária para manter baixa a proteinúria (preferencialmente < 3mg/kg/dia)<sup>50,51,73,74</sup>.

## NOVAS TERAPIAS

### TACROLIMUS

Existe uma experiência limitada com tacrolimus para o tratamento da GESF<sup>75-78</sup>. A maior pesquisa foi um estudo aberto não controlado com 25 pacientes (média de proteinúria de 10,2g/dia e concentração de creatinina plasmática de 1,2mg/dL). Os pacientes eram resistentes ou dependentes de CsA e corticoides e receberam tacrolimus mais prednisona durante seis meses<sup>77</sup>. Dezesete pacientes tiveram redução da proteinúria para < 3g/dia e 12 tiveram remissão completa ou parcial.

Treze pacientes apresentaram recaída após a descontinuação do tacrolimus; reinstituição da terapia por um ano resultou em remissão completa e parcial em cinco e quatro pacientes, respectivamente. Em resumo, o tacrolimus pode ser benéfico para alguns pacientes com GESF, mas sua eficácia em comparação com ciclosporina não foi avaliada.

### SIROLIMUS

A atividade imunossupressora do sirolimus é mediada por um diferente mecanismo que os inibidores de calcineurina. A segurança e a eficácia no tratamento da GESF, no entanto, vêm sendo questionadas<sup>79-81</sup>.

O uso de sirolimus no tratamento de GESF e outras glomerulopatias primárias podem piorar a função renal. Em um estudo de seis pacientes com GESF primária tratados com sirolimus, cinco experimentaram um declínio significativo no RFG após 7-9 meses de terapia, e nenhum tinha a remissão de proteinúria<sup>80</sup>.

Uma preocupação adicional é que o sirolimus foi associado com o desenvolvimento de proteinúria e GESF em receptores de transplante renal, bem como insuficiência renal aguda quando utilizado em combinação com



inibidores da calcineurina. O consenso atual é que o sirolimus não é recomendado para o tratamento da GESF devido à associação com nefrotoxicidade.

## MICOFENOLATO MOFETIL

O micofenolato mofetil (MMF) recentemente vem sendo utilizado em alguns estudos no tratamento de glomerulopatias resistentes ao tratamento com corticosteroides<sup>80-82</sup>.

Em um estudo retrospectivo de um único centro, pacientes resistentes ou dependentes de corticosteroides foram tratados com MMF, administrado em doses variáveis em 4 a 24 meses, o qual reduziu significativamente proteinúria, estabilizou a função renal e permitiu a retirada dos corticosteroides sem recidivas, pelo menos a curto prazo<sup>81</sup>.

Um outro estudo não controlado prospectivo, 18 pacientes com GESF e proteinúria nefrótica resistentes aos corticosteroides e 75% resistentes a um agente citotóxico e/ou um inibidor da calcineurina receberam MMF por um período médio de oito meses<sup>82</sup>. A redução da proteinúria de pelo menos 50% foi observada em oito pacientes (44%). Embora nenhum teve remissão completa da proteinúria, nenhum teve aumento na concentração de creatinina plasmática.

Com base nestas observações limitadas, o MMF (750 a 1.000mg 2 vezes ao dia por 6 meses) pode ser usado em pacientes com GESF que são resistentes a prednisona e não responderam ou não devem ser expostos a ciclosporina ou que têm uma resposta parcial à prednisona e/ou ciclosporina, mas têm sinais de toxicidade esteroide ou ciclosporina.

## PLASMAFERESE

Há relatos conflitantes sobre os benefícios da plasmáfese no tratamento de GESF primária, que teve seu papel postulado no tratamento dos casos de GESF resistente em decorrência de sua utilização em transplantados renais com recorrência da doença. Em um estudo não controlado de pacientes com GESF primária resistente ao tratamento, a adição de plasmáfese pareceu beneficiar alguns pacientes que não responderam à terapia com corticosteroides e drogas citotóxicas, passaram por uma média de 17 sessões de plasmáfese durante aproximadamente 22 semanas, com resposta completa ou parcial observada em seis e dois pacientes, respectivamente<sup>83</sup>.

Um segundo estudo não controlado relatou taxa de resposta relativamente pobre com a plasmáfese, com apenas dois dos oito pacientes apresentando melhora, embora transitória, da proteinúria<sup>84</sup>. Uma provável justificativa seria a utilização da imunossupressão associada à plasmáfese no primeiro estudo, fato que não ocorreu nesse segundo estudo relatado.

Com base na experiência muito limitada, só se considera plasmáfese nas seguintes situações:

- Manifestações graves da doença, apesar de uma terapia imunossupressora adequada e presença do fator circulante em níveis elevados.

- Persistência de proteinúria maciça e hipoalbuminemia apesar de um curso adequado de ciclosporina, prednisona e micofenolato mofetil.

## EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO

Em nosso Serviço, tivemos no período de 1995 a 2010 19 pacientes com glomerulonefrite primária que foram diagnosticados com quadro histológico de GESF. Inicialmente, todos os pacientes eram tratados com prednisona na dose de 1mg/kg/dia por um período mínimo de 12 semanas, com posterior redução progressiva da dose, chegando a um tempo final de tratamento de pelo menos seis meses. Após esse período, nos pacientes com resposta parcial e corticodependentes (CD), era iniciada CFM por via oral (1-2mg/kg/dia), com doses ajustadas de acordo com leucograma, mantidas por um período de 12 a 16 semanas, até dose máxima acumulada de 200mg/kg.

Nos casos corticorresistentes (CR) ao tratamento inicial, era associada CsA 4mg/kg/dia divididos em duas tomadas diárias, assim mantidos por um ano se apresentassem melhora laboratorial, quando então eram reavaliados clínica, laboratorial e, quando possível, histologicamente para prosseguir ou não com a CsA no tratamento. Do grupo de 19 pacientes acompanhados, 10 foram responsivos aos corticosteroides e/ou CFM e nove iniciaram o uso de CsA conforme acima descrito.

Os pacientes que utilizaram a CsA tinham como características: idade  $30 \pm 12$  anos; sexo masculino 4 (44,5%); sexo feminino 5 (55,5%); brancos 7 (100%); 9 corticorresistentes; proteinúria de 24 horas (média  $5,2 \pm 3,8$ g); creatinina sérica à admissão  $1,2 \pm 0,37$ mg/dL (todos com *clearance* de creatinina  $> 60$ mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

Durante o período de observação, oito pacientes que utilizaram CsA (88%) puderam ser observados por pelo menos cinco anos desde o início do tratamento (um mudou de cidade). Cinco pacientes tiveram remissão completa com a introdução da CsA, tendo eles atingido remissão em um tempo médio de uso de seis meses, com dose média de 200mg/dia dividida em duas tomadas, mantida dosagem plasmática entre 100 e 150mcg/L. Ao final do primeiro ano, a dose era reduzida pela metade, mantida assim por mais seis meses, quando então era retirada definitivamente e mantido seguimento ambulatorial.

Em um paciente, depois de retirada a CsA houve recidiva do quadro, que respondeu novamente após reintrodução da CsA, que então foi mantida com a menor dose possível capaz de manter paciente com proteinúria reduzida e função renal estável. Orientado o paciente na época sobre os potenciais efeitos nefrotóxicos a longo prazo do próprio tratamento, então foi optada pela realização de nova biópsia renal que não evidenciou alterações sugestivas de toxicidade após 18 meses de uso, sem cronicidade elevada na amostra e assim decidido pela manutenção do tratamento e seguimento frequente. Atualmente, o paciente é mantido com 50mg/dia com valores de proteinúria entre 500 e 1.000mg/24h, creatinina plasmática de 1,6mg/dL após 36 meses de uso.

Dois pacientes não responderam ao tratamento e evoluíram com perda progressiva da função renal e iniciaram TRS oito e dez anos, respectivamente após o diagnóstico de GESF.

## CONCLUSÃO

A utilização de CsA em nosso grupo de pacientes com GESF (CR) mostrou-se efetiva em induzir remissão total do quadro nefrótico e na manutenção da função renal durante o período de observação, mostrando, como descrito no texto, que se trata de uma droga segura quando utilizada e eficaz no tratamento dos casos de GESF (CR).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thomas DB. Focal segmental glomerulosclerosis: a morphologic diagnosis in evolution. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 217-223.
2. Haas M, Meehan SM, Karrison TG *et al.* Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 621-631.
3. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH *et al.* Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 878-883.
4. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 815-825.
5. Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, Mota EL. Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? *Clin Nephrol* 2004; 61: 90-97.
6. Rich, A. A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipoid nephrosis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1957; 100: 173-186.
7. Deegens JK, Steenbergen EJ, Wetzels JF. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Neth J Med* 2008; 66: 3-12.
8. Rennke HG, Klein OS. Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 443-456.
9. Rennke HG. How does glomerular epithelial cell injury contribute to progressive glomerular damage? *Kidney Int Suppl* 1994; 45: S58-S63.
10. Dijkman H, Smeets B, van der Laak J. The parietal epithelial cell is crucially involved in human idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2005; 68: 1562-1572.
11. Praga M, Morales E, Herrero J *et al.* Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 52-58.
12. Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998; 54: 687-697.
13. Barisoni L, Szabolcs M, Ward L, D'Agati V. Visceral epithelial cell alterations in focal segmental glomerulosclerosis. *Mod Pathol* 1994; 7: 157-163.
14. Deegens JK, Dijkman B, Assmann KJ, Wetzels JF. Morphometric analysis of podocytic foot processes in primary and secondary focal and segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 557-571.
15. Kambham N, Markowitz G, Valeri A *et al.* Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509.
16. D'Agati V, Suh JI, Carbone L *et al.* Pathology of HIV-associated nephropathy: a detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int* 1989; 35:1358-1370.
17. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83: 253-307.
18. Asanuma K, Mundel P. The role of podocytes in glomerular pathobiology. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 255-259.
19. Kriz W, Hosser H, Hahnel B *et al.* Development of vascular pole associated glomerulosclerosis in the Fawn-hooded rat. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 381-396.
20. Rydell J, Korbet S, Borok R, Schwartz M. Focal segmental glomerulosclerosis in adults: presentation, course and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 534-542.
21. Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl 3): 68-73.
22. Korbet S, Schwartz M, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773-778.
23. Klahr S, Schreiner G, Ishkawa I. Progression of renal diseases. *N Engl J Med* 1988; 318: 1657-1766.
24. Tryggvason K. Unraveling the mechanism of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2440-2445.
25. D'Agati VD. Podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis: lessons from animal models (a play in five acts). *Kidney Int* 2008; 73: 399-406.
26. Stokes MB, Erazo MC, D'Agati VD. Glomerular disease related to anti-VEGF therapy. *Kidney Int* 2008; 74: 1487-1491.
27. Smeets B, Te Loeke NA, Dijkman HB *et al.* The parietal epithelial cell: a key player in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis in Thy-1.1 transgenic mice. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 928-939.
28. Savin VJ, Sharma R, Sharma M *et al.* Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 878-883.
29. Dantal J, Bigot E, Bogers W *et al.* Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330: 7-14.
30. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2: 556-560.
31. Deegens JK, Andresdotir MB, Croockewit S *et al.* Plasma exchange improves graft survival in patients with recurrent focal after renal transplant. *Transpl Int* 2004; 17: 151-157.
32. Kemper MJ, Wolf G, Muller-Wiefel DE. Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *N Engl J Med* 2001; 344: 386-387.
33. Zimmerman SW. Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1984; 22: 32-38.
34. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma R *et al.* Cardiotrophin-like cytokine-1: candidate for the focal glomerulosclerosis permeability factor. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2140-2149.
35. Wei C, El Hindi S, Li J *et al.* Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011; 17: 952-960.
36. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA *et al.* Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 368-382.
37. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL *et al.* Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69: 920-926.
38. Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS *et al.* Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2006; 70: 1783-1792.
39. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM *et al.* Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2169-2177.
40. Korbet S, Schwartz MM, Lewis E. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773-783.

41. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerulosclerosis in adults: presentation, course and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 534-542
42. Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl 3): 68-73
43. Bakir AA, Bazinilski NG, Rhee HL *et al*. Focal segmental glomerulosclerosis: a common entity in nephrotic black adults. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1802-1804.
44. Pontier PJ, Patel TG. Racial differences in the prevalence and presentation of glomerular disease in adults. *Clin Nephrol* 1994; 42: 79-84
45. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM *et al*. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM* 2005; 98: 443-449.
46. Troyanov S, Wall CA, Cattran DC *et al*. Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1061-1068.
47. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002; 62: 2301-2310.
48. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2437-2444.
49. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (1982) Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982; 306: 451-454
50. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; 70: S26-S32.
51. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E *et al*. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 1991; 36: 53-59.
52. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 534-542.
53. Trompeter RS, Evans PR, Barratt TM *et al*. Gonadal function in boys with steroid-responsive nephrotic syndrome treated with cyclophosphamide for short periods. *Lancet* 1981; 1: 1177-1179.
54. Rivkees AS, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA* 1988; 259: 2123-2125.
55. Matalon A, Valeri A, Appel GB. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2000; 20: 309-317.
56. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002; 62: 2301-2310.
57. Meyrier AY. Focal segmental glomerulosclerosis. In Massry SG, Glassock RJ. *Textbook of Nephrology*. Williams & Wilkins: Baltimore, 1995, pp 719-726.
58. Schnaper HW. Focal segmental glomerulosclerosis. In Neilson EG, Couser WG (eds). *Immunologic Renal Diseases*. Lippincott-Raven: Philadelphia, 1997, pp 1003-1026.
59. Schnaper HW, Robson AM. Nephrotic syndrome: minimal change disease, focal glomerulosclerosis, and related disorders. In Schrier RW, Totschalk CW (eds). *Diseases of the Kidney*, 6<sup>th</sup> ed. Little, Brown & Co: Boston, 1997, pp 1725-1780.
60. Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature* 1992; 357: 695-697.
61. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-2729.
62. Zietse R, Wenting GJ, Kramer P *et al*. Effects of cyclosporin A on glomerular barrier function in the nephrotic syndrome. *Clin Sci* 1992; 82: 641-650.
63. Schrijver G, Assmann KJ, Wetzels JF *et al*. Cyclosporin A reduces albuminuria in experimental anti-GBM nephritis independently from changes in GFR. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1149-1154.
64. Ambalavanan S, Fauvel JP, Sibley RK *et al*. Mechanism of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 290-298.
65. Chen D, Jefferson B, Harvey SJ *et al*. Cyclosporine slows the progressive renal disease of Alport syndrome (X-linked hereditary nephritis): Results from a canine model. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 690-698.
66. Charbit M, Gubler MC, Dechaux M *et al*. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 57-63.
67. Sharma R, Savin VJ. Cyclosporine prevents the increase in glomerular albumin permeability caused by serum from patients with focal segmental glomerular sclerosis. *Transplantation* 1996; 61: 381-383.
68. Sharma R, Sharma M, Ge X *et al*. Cyclosporine protects glomeruli from FSGS factor via an increase in glomerular cAMP. *Transplantation* 1996; 62: 1916-1920.
69. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S *et al*. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008; 14: 931-938.
70. Meyrier A, Noel L, Auriche P *et al*. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. *Kidney Int* 1994; 45: 1446-1456.
71. Cattran DC, Appel GB, Hebert L.A *et al*. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; 56: 2220-2226.
72. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L *et al*. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326-1332.
73. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A *et al*. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377-1384.
74. Meyrier A. Treatment of nephrotic syndrome with cyclosporine A: what remains in 1994? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 586-590.
75. Duncan N, Dhaygude A, Owen J *et al*. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3062-3067.
76. McCauley J, Shapiro R, Ellis D *et al*. Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1286-1290.
77. Segarra A, Vila J, Pou L *et al*. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 655-662.
78. Li X, Li H, Ye H *et al*. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 51-58.
79. Tumlin JA, Miller D, Near M *et al*. A prospective, open-label trial of sirolimus in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 109-116.
80. Fervenza FC, Fitzpatrick PM, Mertz J *et al*. Mayo Nephrology Collaborative Committee. Acute rapamycin nephrotoxicity in native kidneys of patients with chronic glomerulopathies. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1288-1292.
81. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF *et al*. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61: 1098-1114.
82. Cattran DC, Wang MM, Appel G *et al*. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004; 62: 405-411.
83. Mitwalli AH. Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents: does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1524-1528.
84. 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.



# MICOFENOLATO MOFETIL NO TRATAMENTO DA NEFRITE LÚPICA PROLIFERATIVA RESISTENTE À CICLOFOSFAMIDA

Marcus Vinicius de Pádua Netto  
Thaís Cruvinel Campos Bonfim  
Henrique Vieira de Lima



## INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma síndrome autoimune caracterizada por positividade persistente no soro de anticorpos antinucleares, inflamação generalizada e depósito de imunocomplexos nos órgãos ou tecidos envolvidos, incluindo pele, articulações, coração, pulmão, sistema nervoso e rins<sup>1</sup>.

Como acontece com muitas doenças autoimunes, as evidências sugerem que a predisposição genética desempenha um papel importante no desenvolvimento de ambos, LES e acometimento renal. Múltiplos genes, muitos dos quais ainda não identificados, parecem mediar essa predisposição genética<sup>2,3</sup>.

A nefrite lúpica (NL) é uma manifestação comum e grave do LES, está presente em aproximadamente 25% dos pacientes no momento do diagnóstico e, eventualmente, desenvolve-se em até 60% dos adultos e 80% das crianças, podendo levar à doença renal crônica terminal e morte<sup>4</sup>. Nos doentes com LES, a manifestação da NL varia com o sexo, com a idade e com a raça do doente, sendo particularmente precoce em jovens, do sexo masculino e de raça não caucasiana<sup>5</sup>.

## DIAGNÓSTICO DA NEFRITE LÚPICA

Pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology* – ACR, 1997), a NL é definida pela presença de proteinúria persistente (> 0,5g nas 24 horas) em pelo menos três amostras consecutivas, afastadas outras causas de proteinúria; ou maior que 3+ no exame de urina tipo I; ou pela cilindrúria (cilindros

hemáticos, tubulares, granulosos ou mistos), sendo a proteinúria a manifestação mais frequente do envolvimento renal no LES, observada em até 80% dos casos; hematúria em cerca de 50 a 75% dos casos e em cerca de 40% pode ser observada leucocitúria<sup>6</sup>.

Um sedimento urinário anormal, por outro lado, está presente em cerca de metade dos doentes à data do diagnóstico do LES, mas pode surgir durante a progressão da doença em mais de 75% dos casos<sup>5,6</sup>.

Alterações nos valores da creatinina plasmática ocorrem em cerca de 30% dos casos, sendo pouco comum nas fases iniciais da doença, principalmente no primeiro ano do diagnóstico, e em torno de 25% dos casos os portadores de LES desenvolverão alterações renais de intensidade moderada a grave, repercutindo de forma importante no prognóstico global desses pacientes, fazendo com que tenhamos que adotar um conjunto de medidas clínicas específicas, cada uma a seu tempo, onde se inclui então a necessidade vital da realização da biópsia renal, quer para diagnóstico, quer para monitorização do paciente com NL<sup>6</sup>.

Para um diagnóstico preciso e definitivo do acometimento renal no LES, a biópsia renal é necessária, mas sua realização ainda é motivo de controvérsias.

Esdaile *et al*, estabeleceram uma correlação entre os achados clínico-laboratoriais e a classificação histológica da NL, para orientar a conduta terapêutica e racionalizar a realização de procedimentos invasivos nessa população<sup>7</sup>.

Por ocasião do diagnóstico, encontram-se entre as indicações de biópsia: estabelecer a classe histológica (com implicações prognósticas e terapêuticas), excluir outras

manifestações da doença como a microangiopatia trombótica, determinar os índices de atividade e cronicidade da lesão, estabelecer a causa de insuficiência renal aguda coexistente, entre outras (Quadro 91.1)<sup>8</sup>.

Quadro 91.1 – Tipos de lesões renais associadas ao LES.

Doença glomerular mediada por imunocomplexos
– Mesangial
– Proliferativa focal
– Proliferativa difusa ou membranoproliferativa
– Membranosa
Nefrite tubulointersticial
Doença vascular
– Microangiopatia trombótica
Glomerulonefrite necrotizante pauci-imune
Lúpus induzido por drogas (procainamida, hidralazina, diltiazem, penicilamina)
Doença renal induzida por anti-inflamatórios não esteroides

## CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA

A NL pode assumir uma grande variedade de expressões histopatológicas (Quadro 91.1), sendo a doença glomerular mediada por complexos imunes a mais comum<sup>9,10</sup>.

O diagnóstico diferencial entre estas entidades é possível por meio do recurso à biópsia renal percutânea, que assim permite: uma caracterização histológica adequada; a descrição do grau de atividade (alterações potencialmente reversíveis) e de cronicidade (alterações irreversíveis) da nefropatia; o diagnóstico diferencial com outras entidades (como a glomerulonefrite membranoproliferativa tipos I e II ou o ateroesbolismo renal); a identificação de condições histopatológicas não relacionadas, mas com potencial implicação terapêutica (nefrite associada a anti-inflamatórios não esteroides, glomerulosclerose focal e segmentar, doença de lesões mínimas); e a orientação do tratamento com base na caracterização histológica<sup>10-13</sup>.

A maioria dos pacientes com NL tem uma doença glomerular mediada por imunocomplexos, frequentemente associada às alterações tubulointersticiais com ou sem depósitos imunes. O envolvimento da vasculatura renal também é comum, podendo apresentar discretos depósitos imunes vasculares a intensa necrose fibrinoide e microangiopatia trombótica<sup>13</sup>.

A NL é subdividida em seis classes, segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) que foi criada em 1982 e revisada posteriormente (Quadro 91.2), que é a classificação atualmente mais aceita em todo o mundo e baseia-se na compreensão atual da patogênese das várias formas da doença<sup>13</sup>.

Entretanto, em algumas situações, ao utilizá-la, surgem dificuldades de classificação, de modo que recentemente se fez uma nova proposta com a finalidade de chegar-se a uma melhor categorização dos vários tipos de NL (Quadro 91.3)<sup>13</sup>.

Quadro 91.2 – Classificação da OMS (revisão de 1995).

Classe I	– Glomérulos normais
Classe II	– Alterações mesangiais puras
Classe III	– Glomerulonefrite proliferativa segmentar e focal
Classe IV	– Glomerulonefrite proliferativa difusa
Classe V	– Glomerulonefrite membranosa
Classe VI	– Glomerulonefrite esclerosante avançada

Quadro 91.3 – Revisão da classificação de glomerulonefrite em lúpus eritematoso sistêmico em 2004.

Classes	
I e II	– envolvimento puramente mesangial (depósitos imunes mesangiais)
I	– sem hiperplasticidade
II	– com hiperplasticidade
III	– Glomerulonefrite focal (< 50% do total de glomérulos estão acometidos), com lesões ativas ou escleróticas
IV	– Glomerulonefrite difusa (≥ 50% dos glomérulos acometidos), com lesões ativas ou escleróticas
	IV-S (segmentar)
	IV-G (global)
V	– Glomerulonefrite membranosa
VI	– Glomerulonefrite esclerosante avançada
Combinações de classes deverão ser relatadas	

International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis)

Em maio de 2004, uma classificação revisada da NL foi desenvolvida sob os auspícios da Sociedade Internacional de Nefrologia (ISN) e a Sociedade de Patologia Renal (RPS)<sup>14</sup>.

A nova classificação tem várias vantagens: primeiro, ele usa a microscopia óptica, de imunofluorescência e microscopia eletrônica para classificar cada biópsia em categorias claramente distintas. Segundo, utiliza critérios bem definidos, permitindo que diferentes pesquisadores comparem os resultados de populações de pacientes em diferentes centros. Terceiro, fornece uma ferramenta conveniente de comunicação entre a prática de patologistas renais, nefrologistas e reumatologistas, porém ainda apresenta algumas desvantagens por não quantificar claramente a inflamação tubular, a atrofia e a fibrose intersticial<sup>15</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA E PRÓGNÓSTICO

Biópsias seriadas a seguimento de longo prazo de pacientes com lúpus indicam que as classes de NL da OMS apresentam história natural diferente e que transformações podem ocorrer de uma classe para outra durante a evolução da doença<sup>13-15</sup>. A NL mesangial (classes I e II) está geralmente associada a excelente prognóstico renal e não requer tratamento específico, a não ser quando se assiste a evolução para uma lesão glomerular de outro tipo, mais grave (Quadro 91.3).

Estudos observacionais selecionados têm relatado que os pacientes com glomerulonefrite proliferativa (classes III, IV, V e com a proliferação intracapilar) têm risco médio absoluto para o desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) e todas as causas de mortalidade de aproximadamente 25 e 13%, respectivamente<sup>15-18</sup>.

Em um estudo de caso controle, Contreras *et al* publicaram o curso de longo prazo de 213 pacientes com NL durante um seguimento médio de 37 meses, em que 17 pacientes que atingiram o desfecho final, composto de duplicação da creatinina, estágio final de doença renal crônica (DRCT) ou morte, tinham predominantemente NL proliferativa (classes OMS: IV 32%; III 30%; V 18%; e II 5%,  $p < 0,025$ )<sup>19</sup>.

Em um estudo prospectivo, Austin *et al* avaliaram a probabilidade de sobrevivência renal de 166 pacientes com NL de acordo com os índices de atividade e cronicidade<sup>20</sup>. A probabilidade de duplicação da creatinina sérica foi significativamente associada com a presença histológica de crescentes celulares e com fibrose intersticial de moderada a grave ( $p < 0,001$ ). A probabilidade acumulada de duplicação da creatinina sérica foi de aproximadamente 70% em 90 meses de seguimento neste grupo de alto risco.

Em geral, as classes III, IV e V, associadas com a III ou IV, são tipos de NL progressiva. Na classe IV, a probabilidade de DRCT pode ser tão alta quanto 70% em cinco anos. Porém tem sido notado que, em pacientes com NL classe IV, a sobrevida aumentou de cerca de 30% antes da década de 1970 para 55% em meados dos anos 1970 e para mais de 80% nos últimos 20 anos, sendo esses dados atribuídos à disponibilidade de diálise, transplante renal e do uso mais racional de terapia imunossupressora<sup>19-21</sup>.

## OBJETIVOS DO TRATAMENTO

Como será visto adiante, na grande maioria dos casos, o uso de drogas imunossupressoras faz-se necessário para que a remissão da atividade da doença renal seja alcançada. Para tanto, na tentativa de diminuir os efeitos desses medicamentos, é preciso definir até quando iremos "insistir" com doses elevadas (indução) e depois até quando será mantida a imunossupressão em doses reduzidas (manutenção).

O conceito de remissão renal não é uniforme, mas baseia-se, na maioria dos trabalhos, na redução da proteinúria para valores inferiores a 500mg/dia, na redução ou estabilização da concentração de creatinina sérica e na diminuição do número de eritrócitos do sedimento urinário para menos de 10 por campo, por um período mínimo de 3 meses<sup>6,9</sup>.

Resistência à terapia de indução é mais frequentemente definida como a incapacidade de atingir remissão completa ou parcial e está associada a pior prognóstico a longo prazo, em comparação com pacientes que atingem remissão<sup>21</sup>.

## TRATAMENTO

Por estar associada a um aumento significativo na mortalidade dos pacientes com LES, a indução de remissão do quadro renal passou a ser buscada de forma mais intensa nas últimas décadas, vista o aumento em até 10 vezes da sobrevida<sup>22</sup>.

O diagnóstico precoce, o tratamento mais agressivo com drogas imunossupressoras, além da prevenção das complicações, têm contribuído com esses melhores resultados encontrados, embora entre 10 e 15% dos pacientes com quadros mais agressivos de NL ainda evoluam para DRCT<sup>23</sup>.

Desde a década de 1950, foram propostas várias alternativas terapêuticas em estudos clínicos que evidenciaram, com frequência, limitações relacionadas basicamente com a seleção inadequada da amostra, com o número reduzido de doentes estudados ou com a duração curta do seguimento. Fato que contribuiu, em muito, para a heterogeneidade dos esquemas terapêuticos preconizados pelos diversos centros distribuídos em todo o mundo<sup>24</sup>.

O tratamento ideal da NL varia com o tipo de doença (classe histológica) que está presente, tendo como objetivos principais a remissão do quadro inflamatório renal, a manutenção desse estado e evitar as recidivas do quadro.

Terapia imunossupressora está indicada em pacientes com glomerulonefrite proliferativa focal grave (classe III), glomerulonefrite proliferativa difusa (classe IV) e glomerulonefrite membranosa (classe V) associada à síndrome nefrótica, com creatinina sérica elevada e/ou associada à doença proliferativa<sup>25-32</sup>.

Estudos controlados de terapêutica de indução na NL proliferativa difusa, conduzidos nos anos 1970 pelo *National Institute of Health* (NIH) e pela Clínica Mayo, demonstraram, pela primeira vez, a superioridade da adição de fármacos citotóxicos a um esquema terapêutico constituído exclusivamente por corticosteroides<sup>25,31,33</sup>.

No início dos anos 1980, a administração diária de ciclofosfamida (CFM) por via oral, combinada com corticosteroides, era considerada a terapêutica de eleição da NL proliferativa difusa<sup>25,26</sup>. No entanto, a toxicidade cumulativa associada aos cursos prolongados de CFM por via oral constituiu um argumento importante para abandonar o uso deste esquema de tratamento<sup>27</sup>.

Nas últimas décadas, o tratamento tem avançado significativamente, e as terapias de indução que combinam CFM por via intravenosa (IV) e corticosteroides mostraram melhores resultados quanto à sobrevida renal em comparação com o tratamento com esteroides isoladamente<sup>26-32</sup>.

Nessa sequência, a administração de CFM por via IV com doses elevadas (0,75 a 1g/m<sup>2</sup>) em pulsos intermitentes, com a dose máxima utilizada não devendo ultrapassar a dose acumulada de 200 a 300mg/m<sup>2</sup>, passou a ser o esquema de tratamento preferido da NL proliferativa difusa, tendo sido convencionalmente dividido em duas fases: uma fase de indução, com terapêu-



tica imunossupressora vigorosa efetuada durante um período de tempo que oscila entre 3 e 12 meses, a qual tem por objetivo obter a remissão das lesões renais, e uma fase de manutenção, que faz uso da administração prolongada (anos) de um imunossupressor que pode ser distinto do utilizado durante a fase de indução<sup>32-41</sup>.

Uma série de três ensaios randomizados e controlados patrocinados pelo NIH forneceu a evidência mais forte para o eficácia do uso por via intravenosa da CFM no tratamento de LN proliferativa<sup>25,31,33</sup>.

No primeiro ensaio, CFM por via IV foi superior na redução da probabilidade de desenvolver DRCT, quando comparada com glicocorticoides por via oral ou azatioprina (AZA)<sup>25</sup>.

O segundo estudo do NIH demonstrou que um regime de 6 doses de pulso mensal de CFM por via EV (0,5-1g/m<sup>2</sup>) seguido por doses subsequentes de pulso trimestrais por dois anos foi associado com menor probabilidade de duplicação da creatinina sérica, menos recidivas que um regime de seis meses mais curtos<sup>31</sup>. Nesse estudo, os pacientes de ambos os grupos receberam também baixas doses de corticoide por via oral.

No terceiro estudo do NIH, um regime combinado de metilprednisolona (MP) por via IV e CFM por via IV alcançou maior taxa de remissão, de 85% contra 62% quando comparado à CFM por via IV isoladamente, ou 29% com MP por via IV sozinha<sup>33</sup>. Após 10 anos de acompanhamento, nenhum dos pacientes (n = 20) tratados com terapia combinada de MP e CFM por via IV tinha desenvolvido DRCT ou duplicação da creatinina sérica, e apenas um paciente teve aumento de 50% na creatinina sérica<sup>35</sup>. Não houve diferença na frequência de eventos adversos entre o grupo que recebeu terapia combinada contra CFM por via IV sozinha, no entanto, o uso a longo prazo de CFM foi associado com risco aumentado de falência ovariana, infecções graves e doenças malignas.

A mais recente meta-análise feita com ensaios concluídos até 2002 concluiu que a ciclofosfamida impediu a duplicação da creatinina sérica, no entanto, não reduziu o risco de doença renal terminal e mortalidade, porém o sucesso em prolongar o tratamento com CFM vem com o encontro de eventos adversos<sup>29</sup>.

Entretanto, seu uso é limitado pelos potencialmente graves efeitos tóxicos, incluindo supressão da medula óssea, cistite hemorrágica, infecções oportunistas, doenças malignas e falência gonadal<sup>126,28,37-43</sup>.

Está bem demonstrado que a administração prolongada de CFM se associa a maior risco de falência gonadal e de infecções graves, sem ser generalizadamente eficaz em controlar a NL, visto que em muitos casos é necessário interrupção da medicação para tratamento dos quadros infecciosos mais graves, fazendo com que um número cada vez maior de doentes passasse a manifestar preferência por esquemas terapêuticos menos tóxicos<sup>26,31,37,39-43</sup>.

Tempo curto de CFM por via IV seguido por corticosteroides isoladamente reduziu os eventos adversos, porém esta abordagem levou à maior taxa de recaídas quando comparada a longo prazo CFM por via IV com corticosteroides. Terapias sequenciais, consistindo de

curto prazo de indução de CFM semelhante ao protocolo utilizado nos ensaios iniciais NIH, seguido por terapia de manutenção com AZA ou micofenolato mofetil (MMF), foram seguras e eficazes nos últimos anos<sup>32,33</sup>.

O estudo *Euro-Lupus Nephritis Trial* (ELNT), um estudo multicêntrico europeu, prospectivo, comparou dose baixa com dose "convencional" de CFM para casos graves de NL em atividade<sup>35</sup>.

Noventa pacientes foram randomizados para "alta dose" de CFM por via IV (seis pulsos mensais de 0,5-1g/m<sup>2</sup> seguidos por dois pulsos trimestrais) ou em "baixa dose" (pulsos fixos de 500mg administrados a cada duas semanas para um total de seis doses). Após a CFM, ambos os grupos receberam azatioprina (AZA) por via oral como terapia de manutenção. Aos 41 meses, não houve diferenças significativas no desfecho primário, probabilidade cumulativa de fracasso no tratamento, entre os dois braços de tratamento de alta e baixa doses (20 vs. 16%, respectivamente). Também não houve diferenças na função renal, remissões (54 vs. 71%, respectivamente) ou recidivas (29 vs. 27%, respectivamente). Quanto mais curto o regime, menos toxicidade com menos infecções e menos graves.

Mais recentemente, foram publicados os dados do seguimento de 10 anos do estudo ELNT, que confirmou os bons resultados de baixas doses de CFM por via IV seguidas por AZA por via oral, com bom seguimento clínico no final do período<sup>37</sup>.

Na década de 1980, dois estudos controlados inconclusivos mostraram que um regime de AZA com corticosteroides foi melhor do que um regime de corticosteroides sozinho e inferior ao regime de CFM com corticosteroides para o tratamento de NL<sup>25,41</sup>.

Recente meta-análise mostrou que a AZA, mas não a CFM, conferia aumento da sobrevida, e, embora a CFM reduzisse o risco para a duplicação da creatinina sérica, nem AZA nem CFM diminuíram significativamente o risco para doença renal crônica terminal<sup>29</sup>. Existe apenas um estudo randomizado e controlado, com longo período de acompanhamento comparando AZA e CFM tanto na remissão quanto no número de recidivas, que se mostrou menor no grupo AZA, apesar de valores semelhantes quanto à indução de remissão<sup>30</sup>.

Apesar dessa evolução positiva, os esquemas imunossupressores atuais acompanham-se ainda de resultados inferiores aos desejados, como ilustram os estudos prospectivos mais recentes: 1. melhor taxa de remissão renal após tratamento de primeira linha foi de cerca de 80%; 2. recidivas renais ocorreram em cerca de 30% dos doentes, na maioria dos casos ainda durante a fase de tratamento imunossupressor; 3. evolução para insuficiência renal crônica terminal ocorreu em 10 a 20% dos casos 10 anos após o diagnóstico da doença<sup>42-44</sup>.

## NOVAS ESTRATÉGIAS

### MICOFENOLATO MOFETIL

Recentemente, evidências a partir de estudos iniciais observacionais sugerem que o micofenolato mofetil

(MMF) tem emergido como uma alternativa promissora na terapia de indução e nos casos de resistência ao tratamento com CFM, além de ser útil no tratamento de manutenção para NL<sup>47-51,54-56</sup>.

Micofenolato mofetil é hidrolisado em micofenólico ácido (MPA), o composto ativo imunossupressor, que é um inibidor reversível da enzima desidrogenase inosina monofosfato desidrogenase, uma enzima crítica e limitante da velocidade na síntese *de novo* das purinas<sup>47-49</sup>.

*In vitro*, MMF bloqueia a proliferação de ambas, células B e T, inibe a formação de anticorpos e a geração de células T citotóxicas e diminui a expressão de moléculas de adesão em linfócitos prejudicando sua capacidade de se ligar às células endoteliais<sup>50-55</sup>.

Nos últimos anos, grandes *trials* randomizados e controlados (RCT), comparando MMF e ciclofosfamida como agentes de indução na nefrite lúpica, também foram realizados com resultados semelhantes<sup>56-66</sup>.

O primeiro desses ensaios realizados por Chan *et al* avaliaram 42 pacientes com NL proliferativa que foram randomizados para receberem seis meses de indução com MMF (2g/dia) ou CFM por via oral (2,5mg/kg/dia), ambos associados à prednisolona por via oral<sup>64</sup>.

Durante a fase de manutenção, aqueles em o braço MMF continuaram a droga em uma dose reduzida (1g/dia) e aqueles no braço CFM mudados para AZA (1,5mg/kg/dia), por seis meses. Aos 12 meses, não houve diferenças nas remissões completas (RC), remissões parciais (RP) ou recaídas. Também não houve diferenças significativas em outros parâmetros, incluindo níveis de creatinina sérica, complemento, albumina, proteína na urina e 24 horas. Os eventos adversos foram mais comuns no grupo CFM, embora a taxa de doenças infecciosas e complicações não foi estatisticamente diferente, mostrando assim um caminho promissor do MMF mesmo em baixas doses no tratamento da NL.

Em um estudo mais recente, Ginzler *et al* abordaram a questão de eficácia da indução MMF em pacientes com um risco elevado, em uma população multirracial americana em que 56% dos pacientes eram afro-americanos<sup>65</sup>.

Nesse estudo, multicêntrico, prospectivo, 140 pacientes (maioria com classe IV NL) foram randomizados para o tratamento – “padrão” de seis pulsos mensais de CFM por via IV ou MMF (dose-alvo 3g/dia), em conjunto com uma diminuição gradual da dose de corticosteroides. O estudo, ao final de 24 semanas, mostrou que o MMF foi mais eficaz em induzir remissão que a CFM, além de um melhor perfil de segurança com menor e menos graves efeitos colaterais.

Já Meng-Yu e Minf-Fei avaliaram prospectivamente pacientes com NL classe IV resistentes à terapia inicial com CFM, iniciando a terapia com 0,5g de MMF associado à prednisolona e chegando à dose máxima de 1g/dia se não conseguisse boa resposta ao tratamento<sup>66</sup>. Ao final do período de seguimento, com período médio de 12 meses, obteve 44% de remissão, mesmo tendo utilizado baixas doses de MMF com pequeno número de complicações durante o estudo, concluindo que o uso de

MMF pode ser útil para pacientes que não respondem inicialmente à CFM mesmo com pequenas doses<sup>66</sup>.

Zhu *et al*, em uma meta-análise de 5 RCTs, encontraram 307 pacientes, com dados pesquisados no Medline, EMBASE e Cochrane, comparando MMF com pulsos de CFM tanto na indução de remissão quanto na manutenção, além da presença e gravidade de efeitos colaterais. Mostraram que o MMF tem maior eficácia em induzir a remissão em NL grave do que a terapia com CFM. Terapia de indução com MMF também está associada com menos efeitos colaterais do que a terapia de indução com CFM. Em comparação com AZA, o MMF também é uma alternativa para a terapia de manutenção de NL grave sem diferença significativa no prognóstico ou riscos de amenorreia e herpes-zóster<sup>67</sup>.

Um estudo mais recente, o *Aspreva Lupus Management Study* (ALMS), que examinou a eficácia e a segurança da terapia de indução com micofenolato mofetil, em comparação com ciclofosfamida por via IV (mais glicocorticoides em doses que eram progressivamente diminuídas) em pacientes com nefrite lúpica em atividade, não mostrou diferença significativa entre as duas drogas<sup>68</sup>.

Posteriormente, o mesmo grupo comparou a eficácia do MMF à AZA na manutenção a longo prazo (36 meses) nos pacientes que entraram em remissão com MMF ou CFM na primeira fase do estudo e mostrou que o MMF foi superior à azatioprina na manutenção de uma resposta renal ao tratamento e na prevenção da recidiva<sup>69</sup>.

Deve-se notar que, na época destes ensaios e até mesmo atualmente, restam grandes dúvidas sobre o melhor regime, a duração e a dosagem de MMF na terapia da nefrite lúpica. A dosagem foi inicialmente adaptada de transplantes, com regimes de doses fixas em combinação com pelo menos uma outra droga imunossupressora. Níveis da droga não têm sido tipicamente medidos em ensaios com lúpus, apesar do fato de que a farmacocinética do micofenolato mostra grande variabilidade individual.

Assim, novas investigações serão necessárias para a obtenção de intervalos-alvo ideais de tratamento que permitem a adaptação de terapia em pacientes individuais.

## CICLOSPORINA E TACROLIMUS

Dois estudos a curto prazo já tinham demonstrado que a ciclosporina pode reduzir significativamente a atividade da doença, com diminuição da proteinúria de melhor da função renal<sup>70,71</sup>.

Mais recentemente, um estudo randomizado comparou a ciclosporina com AZA durante 24 meses em terapia de manutenção para NL proliferativa difusa, com número de recidivas semelhante nos dois grupos, e preservação da função renal ao final de 24 e 48 meses<sup>72</sup>.

Austin *et al*, em um estudo a longo prazo, randomizado e controlado, compararam CFM por via IV, ciclosporina e prednisona no tratamento da NL classe V (membranosa)<sup>73</sup>.

Durante a terapia ativa de 24 meses, tanto a ciclosporina quanto CFM por via IV foram mais eficazes que a prednisona na indução da remissão. No entanto, recidiva da síndrome nefrótica ocorreu significativamente com mais frequência depois de terminado o tratamento com a ciclosporina (60%) versus CFM (20%) em um seguimento de 72 meses.

Bao *et al*, em 2008, publicaram um ensaio a curto prazo randomizado que comparou um regime chamado de "multialvo", consistindo de tacrolimus, MMF e corticosteroides versus CFM por via IV com corticosteroide para o tratamento de indução de NL classes IV e V<sup>74</sup>.

A análise revelou taxa mais elevada de remissão completa com a terapia "multialvo" aos 6 e 9 meses (50% e 65%, respectivamente) do que com CFM por via IV com corticosteroides (5% e 15%, respectivamente). Não foi observada nefrotoxicidade com inibidor de calcineurina, mas 15% dos pacientes desenvolveram hipertensão arterial com a terapia "multialvo".

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Com o melhor entendimento da NL, o alvo agora dos estudos passou a ser inibir a atividade das células T e B, que desempenham um papel fundamental na patogênese da NL.

Agentes que estão atualmente sob investigação incluem drogas antiproliferativas, como análogos de nucleosídeos, anticorpos dirigidos contra citocinas e agentes que interferem com a superfície da célula para inibir a interação de células T e B, ou destruir as células B por completo<sup>75-80</sup>.

Finalmente, agentes dirigidos contra as células B alvo de anticorpos anti-CD20 (rituximab e ocrelizumab) e células T alvo de anticorpos anti-CD52 estão atualmente sob investigação em estudos clínicos multicêntricos.

Estudos iniciais foram decepcionantes, como LUNAR, PERTENCE e ASPEN, em que nenhum benefício adicional foi observado ao adicionar rituximab para um regime de indução com MMF<sup>79-82</sup>.

## EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO

Em nosso serviço, no período de 2002 a 2008, foram acompanhados 16 pacientes do sexo feminino, sendo 14 delas com quadro de NL resistente ao tratamento com CFM e duas recidivas após resposta inicial com CFM, sendo utilizada como critério de resistência a manutenção da atividade da doença renal após pelo menos seis pulsos mensais de CFM (0,5-0,75g/m<sup>2</sup>) e atividade como proteinúria acima de 500mg/24h e/ou hematuria persistente acima de 10 hemácias/campo e/ou piora da função renal (com necessidade ou não de terapia renal substitutiva).

As pacientes encontravam-se com idade entre 14 e 24 anos, sendo que 14 delas apresentavam classe IV da WHO e 2 classe III da WHO à biópsia renal (Quadro 91.1) todas com atividade alta e baixa cronicidade, com

pulsos prévios de solumedrol (SLM) 1g/dia/ durante três dias, seguido do uso de prednisona por via oral (1mg/kg/dia) por seis e oito semanas.

Foi sempre iniciado MMF na dose de 2g/dia, divididos em duas doses diárias, e a dose ajustada conforme dados laboratoriais (alterações hematológicas e/ou de função hepática) e efeitos colaterais (gastrointestinais), mantida assim por 24 meses, não sendo reduzida abaixo de 1,5g/dia durante a observação. Ao final do período, a dose do MMF foi reduzida pela metade e mantida por mais 12 meses, quando então foi retirada completamente e mantida apenas com prednisona 0,1mg/kg/dia.

Houve controle dos sintomas extrarrenais em todos os casos, 12 pacientes com remissão completa do quadro renal; em duas delas a remissão foi parcial (proteinúria mantida entre 1 e 2g/24h), em duas pacientes não houve remissão da atividade e em uma houve progressão para doença renal crônica terminal (DRCT) e necessidade de terapia renal substitutiva (TRS). Com relação aos processos infecciosos, uma paciente apresentou quadro de herpes-zóster cutâneo, que respondeu ao tratamento com aciclovir e redução da dose do MMF para 1,5g.

Portanto, em nossa amostra, com número ainda reduzido de pacientes, mas todas já com pelo menos três anos de seguimento após terminarem o tratamento proposto, foi possível observar que realmente, como observado em muitos estudos publicados, trata-se de uma droga segura e que oferece bons resultados no tratamento da NL resistente, bem como na manutenção após remissão do quadro.

## CONCLUSÃO

Globalmente, diante dos resultados dos estudos referidos anteriormente, podemos concluir que o perfil de eficácia e segurança do MMF o colocam na posição de opção atrativa para o tratamento e manutenção dos doentes com nefropatia lúpica proliferativa. No entanto, a necessidade de fundamentar melhor a utilização do MMF no tratamento, quer de indução, quer de manutenção da NL, a questão da avaliação do custo associado ao tratamento com MMF não deve ser negligenciada. Neste contexto, os ensaios multicêntricos poderão ajudar a definir de forma mais objetiva o papel do MMF no tratamento nas diferentes fases da NL.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gladman DD, Urowitz MB. Prognosis, mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus. In Wallace DJ, Hahn BH (eds). *Dubois Lupus Erythematosus*, 6<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia, 2002.
2. Yung S, Chan TM. Anti-DNA antibodies in the pathogenesis of lupus nephritis—the emerging mechanisms. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 317-321.
3. Tsao BP. Update on human systemic lupus erythematosus genetics. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 513-521.
4. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 413-424.
5. Seligman V, Lum R, Olson J. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002; 112: 726-729.



6. Berden J. Lupus nephritis. *Kidney Int* 1997; 52: 538-558.
7. Esdaile JM, Levinton C, FedergTeen W *et al.* The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature. *QJ Med* 1989; 72: 779-833.
8. Santos AC, Pestana M. Tratamento da nefrite lúpica. *Acta Med Port* 2008; 21: 259-272.
9. Boumpas DT, Balow JE. Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview. *Lupus* 1998; 7: 622-629.
10. Churg J, Sobin LH. Lupus nephritis. In Churg J, Bernstein J, Glassock RF (eds). *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases*. Tokyo: Igaku-Shoin Ltda: New York, 1982, pp 127-149.
11. Davis JC, Tassiulas LO, Boumpas DT. Lupus nephritis. *Curr Opin Rheum* 1996; 8: 415-423.
12. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. Lupus nephritis. In Churg J, Bernstein J, Glassock RF (eds). *Renal Disease. Classification and Atlas of Glomerular Diseases*, 2<sup>nd</sup> ed. Igaku-Shoin Ltda: New York, 1995, pp 151-179.
13. Tateno S, Kobayashi Y, Shigematsu H, Hiki Y. Study of lupus nephritis: its classification and significance of subendothelial deposits. *QJ Med* 1983; 52: 311-331.
14. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM *et al.* Classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521-530.
15. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM *et al.* Prognostic factors in lupus nephritis; contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983; 75: 382-391.
16. LM Ortegai, DR Schultz, O Lenz *et al.* Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010; 19: 557-574.
17. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL *et al.* Long-term follow-up of lupus nephritis: a study based on the WHO classification. *Am J Med* 1987; 83: 877-885.
18. Radhakrishnan I, Szaboks M, D'Agati V *et al.* Lupus membranous nephropathy (LMN): course and prognosis in 50 patients (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 284.
19. Contreras G, Pardo V, Cely C *et al.* Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 890-895.
20. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histologic factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1620-1628.
21. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 244-254.
22. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K *et al.* Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 435-439.
23. Berden JHM. Lupus nephritis: nephrology forum. *Kidney Int* 1997; 52: 538-558.
24. Mak A, Mok CC, Chu WP *et al.* Renal damage in systemic lupus erythematosus: a comparative analysis of different age groups. *Lupus* 2007; 16: 28-34.
25. Steinberg A, Decker J. A double-blind controlled Trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1974; 17: 923-937.
26. Felson D, Anderson J. Evidence or the superiority of immunosuppressive drugs and prednisolone over prednisolone alone in lupus nephritis; results of a pooled analysis. *N Engl J Med* 1984; 311: 1528-1533.
27. Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS *et al.* A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 612-617.
28. Cross J, Jayne D. Diagnosis and treatment of kidney disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 785-798.
29. Flanc RT, Roberts MA, Strippoli GF *et al.* Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 197-208.
30. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC *et al.* Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; 70: 732-742.
31. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM *et al.* Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741-745.
32. Austin HA, Boumpas DT. Treatment of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 1996; 16: 527-535.
33. Goutley MF, Austin HA 3rd, Scott D *et al.* Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 549-557.
34. Chan TM, Li FK, Wong RW *et al.* Sequential therapy for diffuse proliferative and membranous lupus nephritis: cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone. *Nephron* 1995; 71: 321-327.
35. Contreras G, Pardo V, Leclercq B *et al.* Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971-980.
36. Houssiau F, Vasconcelos C, D'Cruz D *et al.* Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-2131.
37. Houssiau F, Vasconcelos C, D'Cruz D *et al.* The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 61-64.
38. Illei G, Austin H, Crane M. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 248-257.
39. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 945-950.
40. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE *et al.* Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-619.
41. Boumpas D, Austin H, Vaughan E. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119: 366-369.
42. Hellmann D, Petri M, Whiting-O'Keefe Q. Fatal infections in systemic lupus erythematosus the role of opportunistic organisms. *Medicine* 1987; 66: 341-348.
43. Mok C, Lau C, Wong R. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 831-837.
44. Contreras G, Pardo V, Leclercq CQ. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971-980.
45. Ponticelli C, Moroni G. Flares in lupus nephritis: incidence, impact on renal survival and management. *Lupus* 1998; 7: 635-638.
46. Boumpas DT, Austin HA III, Fessler BJ *et al.* Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part I. Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 940-950.
47. Morris RE, Hoyt EG, Murphy MP. Mycophenolic acid morpholinoethyl ester (RS-61433) is a new immunosuppressant that prevents and halts heart allograft rejection by selective inhibition of T- and B-cell purine synthesis. *Transplant Proc* 1990; 22: 1659-1662.
48. Gaubitz M, Schorat A, Schotte H *et al.* Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus* 1999; 8: 731-736.
49. Kingdon EJ, McLean AG, Psimenou E *et al.* The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: a pilot study. *Lupus* 2001; 10: 606-611.
50. Lazarov V, Rapondjievava A, Shipkova M *et al.* Treatment with mycophenolate mofetil of patients with immune nephropathies. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 5: 18-21.

51. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH *et al.* Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 833-839.
52. Waldman M, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney Inter* 2006; 70: 1403-1412.
53. Allison AC. Preferential suppression of lymphocyte proliferation by mycophenolic acid and predicted long-term effects of mycophenolate mofetil in transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26: 3205-3210.
54. Allison AC, Kowalski WJ, Muller CJ *et al.* Mycophenolic acid and brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules. *Transplant Proc* 1993; 25(Suppl 2): 67-70.
55. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000; 47: 85-118.
56. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH *et al.* Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 833-839
57. Cross J, Jayne D. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus* 2000; 9: 647-650
58. Hu W, Liu Z, Chen H *et al.* Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)* 2000; 115: 705-709.
59. Ong LM, Hooi LS, Lim TO *et al.* Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 504-510.
60. Van Bruggen MC, Walgreen B, Rijke TP *et al.* Attenuation of murine lupus nephritis by mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1407-1415.
61. Buratti S, Szer IS, Spencer CH *et al.* Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28: 2103-2108.
62. Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ *et al.* Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 876-882.
63. Appel GB, Contreras G, Dooley MA *et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1103-1112.
64. Chan TM, Li FK, Tang CS *et al.* Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-1162.
65. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C *et al.* Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219-2228.
66. Weng MY, Liu ME. Mycophenolate for treatment of lupus nephritis refractory to cyclophosphamide. *Formosa J Rheumatol* 2009; 23: 8-13.
67. Zhu B, Chen N, Lin Y *et al.* Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1933-1942.
68. Ginzler E, Wofsy D, Isenberg D *et al.* Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 211-221. [Erratum, *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3005.]
69. Dooley M.A, Jayne D, Ginzler EM *et al.* Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1886-1895.
70. Tam LS, Li EK, Leung CB *et al.* Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *Q J Med* 1998; 91: 573-580.
71. Dostal C, Tesar V, Rychlik I *et al.* Effect of 1 year cyclosporine A treatment on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus* 1998; 7: 29-36.
72. Moironi G, Doria A, Mosca M *et al.* A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 925-932.
73. Austin HA III, Illei GG, Braun MJ *et al.* Randomized, controlled clinical trial of prednisone, cyclophosphamide and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 901-911.
74. Bao H, Liu Z-H, Xie H-L *et al.* Successful treatment of class V+ IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2001-2010.
75. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O *et al.* Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010; 19: 557-574.
76. Boumpas DT, Tassioulas IO, Fleisher TA *et al.* A pilot study of low-dose fludarabine in membranous nephropathy refractory to therapy. *Clin Nephrol* 1999; 52: 67-75.
77. Davis JC Jr, Austin H III, Boumpas D *et al.* A pilot study of 2-chloro-20-deoxyadenosine in the treatment of systemic lupus erythematosus-associated glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 335-343.
78. Llorente L, Richaud-Patin Y, Garcia-Padilla C *et al.* Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1790-1800.
79. <http://clinicaltrials.gov>.
80. Schiffer LE, Hussain N, Wang X *et al.* Lowering anti-dsDNA antibodies - what's new? *Lupus* 2002; 11: 885-894.
81. <http://www.gene.com/gene/news/press>.
82. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D *et al.* B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase 1/2 dose-escalation of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2580-2589.

# POTENCIAL DO USO DA ESPIRONOLACTONA EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Greicy Mara Mengue Feniman De Stefano

Luis Cuadrado Martin

Pasqual Barretti



## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares constituem importante causa de óbito entre os pacientes em hemodiálise e a presença de hipertrofia ventricular esquerda é o mais potente preditor de desfechos cardiovasculares na diálise. Sua reversão tem sido associada à atenuação do sombrio prognóstico dos pacientes em diálise. A gênese desta alteração cardiovascular é multifatorial, dessa maneira sua reversão reveste-se de inúmeras dificuldades e é de difícil obtenção. Há recentes evidências de que a aldosterona possa participar no desenvolvimento da hipertrofia ventricular na diálise, o que cria a possibilidade de sua reversão com o bloqueio das ações desse hormônio. Além do mais, os inibidores endógenos da  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  encontram-se em concentrações elevadas na insuficiência renal crônica; a ação desses inibidores pode ser contraposta pela canrenona, que é um metabólito ativo da espirolactona. Em renais crônicos em tratamento conservador, a espirolactona mostrou-se efetiva e segura em reverter a hipertrofia ventricular. Há em curso em nosso Serviço um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com o uso de placebo que pretende verificar a eficácia e segurança do uso de espirolactona para reversão da hipertrofia ventricular nos pacientes em hemodiálise.

## GLICOSÍDEOS CARDIOATIVOS

Recentemente, tem sido postulado que esteroides cardioativos endógenos, assim denominados para distingui-los dos esteroides cardioativos encontrados no reino vegetal e animal, possuem um papel importante na gênese da

miocardiopatia urêmica, já identificados como cardenólídeos (ouabaina endógena – OE) e bufadienólídeos (marinobufagenina – MBG)<sup>1</sup>.

A história humana é intrinsecamente atada ao uso de plantas medicinais, para sanar adversidades provocadas por doenças. Sua utilização confunde-se com a existência do homem e seu conhecimento clínico é usado como ferramenta de cura, ou não, desde a pré-história. A farmacognosia, ciência responsável pelo estudo do fármaco, seja ele de origem vegetal, mineral ou animal, tem tentado desvendar as intrincadas vias biossintéticas relacionadas às substâncias que hoje são utilizadas farmacoterapeuticamente. Particularmente, aquelas provenientes do reino vegetal são classificadas como metabólitos primários e secundários. No primeiro caso, são assim chamadas por serem essenciais à manutenção da vida celular e, no segundo, acreditava-se que eram produtos de degradação do metabolismo, sem finalidade específica, cuja concentração ocorria em função do seu acúmulo citoplasmático. Entretanto, hoje sabemos que esses metabólitos secundários são consequência de uma alta capacidade de diferenciação e especialização celular, sendo sintetizados com uma finalidade específica no vegetal, e que são responsáveis pela manutenção de processos vitais para a perpetuação da espécie, tais como atração de polinizadores e animais dispersores de sementes, proteção contra os raios UV, defesa contra herbívoros e micro-organismos, controles hídricos e térmicos do vegetal, controle da ação de hormônios vegetais, efeitos alelopáticos (capacidade de causar um efeito sobre outros organismos ao liberar uma determinada substância no meio ambiente) e ação antioxidante.



Entre os metabólitos secundários com ampla importância farmacológica destacam-se os glicosídeos cardioativos, esteroides presentes na natureza, com alta especificidade<sup>2</sup> e poderosa ação sobre o organismo humano, não apenas sobre o músculo cardíaco, mas hoje reconhecidamente envolvidos em outras vias reguladoras<sup>3</sup>. O termo glicosídeo digitálico frequentemente é usado como sinônimo para este grupo de metabólitos por ter sido atribuído primeiramente às espécies do gênero *Digitalis*, em decorrência de suas ações cardiônicas, porém a utilização deste termo deve ater-se somente às substâncias pertencentes ao gênero *Digitalis* sp., já que os glicosídeos cardioativos podem ocorrer em outras famílias diferentes e, excepcionalmente, ser encontrados em espécies de anfíbios (*Bufos* spp.)<sup>2</sup>.

O metabolismo secundário vegetal pode ser dividido em duas grandes vias biossintéticas derivadas do metabolismo da glicose, a via do ácido chiquímico e a via do acetato. A genina esteroide, como é chamada a porção não ligada à molécula de açúcar, é derivada do squaleno (isopentenil pirofosfato), um dos precursores da via biossintética do mevalonato (uma das ramificações da via do acetato), que dará origem também aos óleos voláteis (terpenoides) e saponinas<sup>4</sup>. Todas as geninas têm em comum o esqueleto tetracíclico característico dos esteroides: duas hidroxilas, uma secundária em C-3 $\beta$  e uma terciária em C-14 $\beta$ ; um hidrogênio ou uma hidroxila em C-5 e uma metila em C-13. O último elemento que completa a estrutura básica das geninas cardioativas é a presença de um ciclo lactônico  $\alpha,\beta$  insaturado na posição C-17 $\beta$  acima do plano da molécula, graças ao qual é possível distinguir os dois tipos de genina: cardenolídeos e bufadienolídeos (Fig. 92.1). O conhecimento desta estrutura química é fundamental, pois a farmacocinética dos esteroides cardioativos é estreitamente dependente da polaridade das moléculas, ou seja, do grau de hidroxilação das geninas<sup>2</sup>.

## GLICOSÍDEOS ENDÓGENOS

A ouabaína é um inibidor endógeno da Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase e está aumentada em pacientes com falência renal<sup>5</sup> e a marinobufagenina foi identificada na urina de pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio<sup>6</sup>. Kuznetsova *et al* (2009)<sup>7</sup>, em um estudo com população randomizada da região de Fleming (Bélgica), sugeriram que a ouabaína endógena (OE) poderia ter um efeito trófico no miocárdio, independente da pressão arterial. Os autores também sugeriram que a ouabaína circulante podia ser um fator a contribuir para a remodelação observada na hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em pacientes hipertensos. O fator OE foi diretamente associado à HVE em doença renal crônica (DRC), ou seja, um aumento na concentração deste fator pode funcionar como marcador para HVE em pacientes com DRC<sup>8</sup>.

A hipertensão arterial pode ser um reflexo também da elevação dos níveis de ouabaína, que funcionaria como mais um hormônio adrenocortical na regulação das repostas ao *status* do sódio<sup>9</sup>. Portanto, é possível que na hipertensão arterial o aumento dos esteroides cardioativos endógenos provoquem vasoconstrição estrutural e funcional, além de serem capazes de causar um balanço de sódio negativo via inibição renal da Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase. Porém, nos pacientes com insuficiência renal em diálise, esse efeito homeostático não existe, de maneira que temos vasoconstrição e hipervolemia.

Obviamente seria ingênuo atribuímos o papel da OE na DRC somente nesta regulação volêmica em resposta às concentrações sódicas. Exercício físico, hipóxia e comportamento sob estresse podem estimular a liberação de esteroides cardioativos endógenos, liberação esta que também é possível via estímulo de receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos e AT<sub>2</sub><sup>6</sup>. Bagrov, Shapiro e Fedorova<sup>10</sup>, em revisão sobre mecanismos fisiológicos e farmacológicos envolvendo os esteroides cardioativos endógenos, pro-

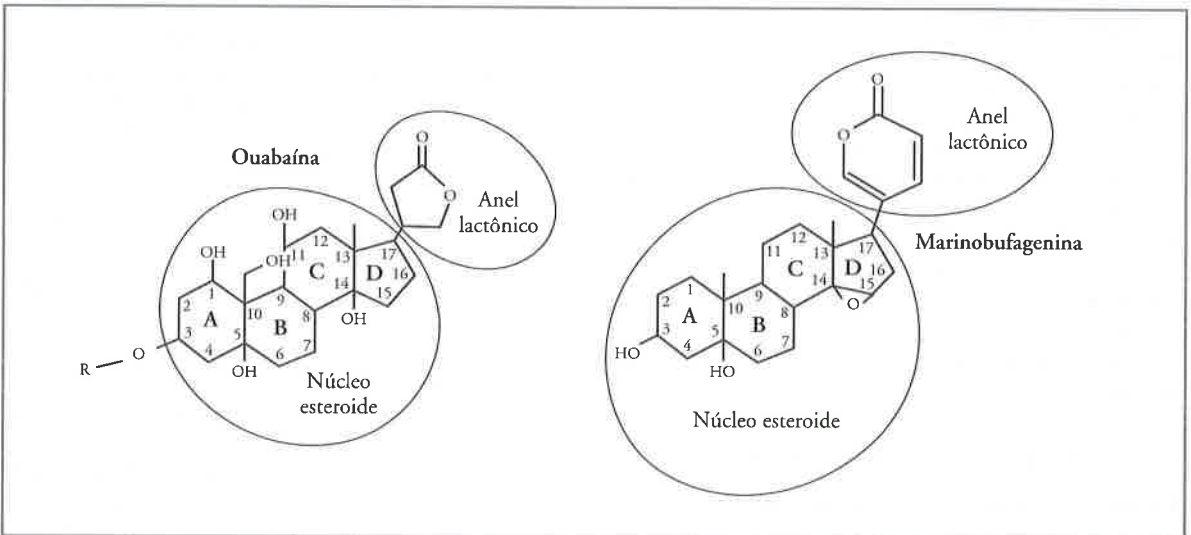


Figura 92.1 – Estrutura química de glicosídeos cardioativos: cardenolídeos (ouabaína) e bufadienolídeos (marinobufagenina). R = ramnose.

põem que os efeitos pró-hipertensivos da OE no rim ocorreriam em decorrência de polimorfismos da aducina, além da ativação de receptores para o fator de crescimento epidérmico (via fosforilação dependente da tirosina) e aumento da atividade da bomba de sódio na região do sarcolema, levando a aumento das concentrações citosólicas de cálcio e, conseqüentemente, do tônus vascular.

## SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

A aldosterona é um hormônio que, além de desempenhar um importante papel na homeostasia da pressão arterial, também controla a reabsorção do sódio no néfron distal e a secreção de potássio<sup>11</sup>. Esse hormônio interage com receptores mineralocorticoides presentes no rim, cólon e glândulas sudoríparas<sup>12</sup>. A síntese de aldosterona pode ocorrer nas glândulas adrenais e em outros sítios, ainda que nestes os mecanismos de síntese extra-adrenal da aldosterona não estejam totalmente elucidados, de forma que cardiomiócitos, vasos sanguíneos e adipócitos estão envolvidos<sup>13</sup>. A secreção da aldosterona é regulada pela ação da angiotensina II nas células da zona glomerulosa da suprarenal, uma vez que, por ocasião de hipovolemia, no rim, ao nível do aparelho justaglomerular, há maior produção de renina, hormônio responsável pela transformação do angiotensinogênio em angiotensina I, que será convertida em angiotensina II sob a ação da enzima conversora de angiotensina (ECA)<sup>14,15,16</sup>, porém também pode ocorrer em resposta à adrenocorticotrofina, potássio e outros lipídios solúveis<sup>16</sup>.

O sistema renina-angiotensina pode ser entendido como uma cascata coordenada que desempenha um papel fundamental no controle da pressão arterial. Com a descoberta de novos componentes deste sistema<sup>17</sup>, sua complexidade tem sido revelada. A renina é uma enzima proteolítica secretada por células do aparelho justaglomerular. Isso envolve um mecanismo complexo e ocorre em resposta a diversos estímulos fisiológicos, desde sua estimulação em resposta à redução da concentração de sódio no lúmen do túbulo distal até sua inibição em resposta à angiotensina II, por mecanismo de retroalimentação. A inibição da secreção de renina também pode ocorrer em resposta ao peptídeo natriurético atrial<sup>18</sup>.

Os primeiros relatos de hiperaldosteronismo datam de 1950 e descreviam hipertensão, hipocalemia, hipernatremia e proteinúria<sup>11,19,20</sup>. Pacientes com níveis sanguíneos elevados de aldosterona são considerados de alto risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares<sup>21</sup>.

Além da retenção de sódio e, conseqüentemente, água, a aldosterona também promove a depleção de K<sup>+</sup> e Mg<sup>2+</sup>, redução da captação miocárdica de norepinefrina, redução da sensibilidade dos barorreceptores, fibrose miocárdica, proliferação de fibroblastos e alterações na expressão dos canais de Na<sup>+</sup><sup>22</sup>. Como esses efeitos são desencadeados após sua ligação aos receptores mineralocorticoides (RMs), o bloqueio destes receptores torna-se um importante alvo farmacológico em situações fisiopa-

tológicas nas quais haja um aumento dos níveis séricos de aldosterona.

Os RMs são membros de uma família de receptores esteroides de fatores de transcrição que apresentam similaridades estruturais com outras famílias de receptores de esteroides<sup>23</sup>. Estão presentes no citoplasma e, uma vez que o ligante forma o complexo ligante-receptor, este complexo é translocado para o núcleo, onde o gene do receptor ativado promoverá mudanças transcricionais por meio de ligações diretas aos sítios de reconhecimento do DNA ou indiretamente através de interações com outros fatores de transcrição. Em relação aos RMs periféricos, o mecanismo de translocação do complexo ligante-receptor para o núcleo pode ocorrer através de balsas lipídicas com a presença de calveolina-1. Contudo, para os RMs cerebrais esta translocação ainda permanece desconhecida<sup>24</sup>.

*In vitro*, a aldosterona, atuando sobre a Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, inibiu transitoriamente sua atividade no epitélio de anéis de aorta de ratos machos Sprague Dawley<sup>25</sup>. Esta enzima tem uma contribuição crítica para a modulação do Na<sup>+</sup> e Ca<sup>++</sup> intracelular, aumentando o tônus da musculatura lisa dos vasos e a resistência periférica na gênese da hipertensão arterial<sup>26</sup>. A resposta ao receptor mineralocorticoide em vários órgãos (coração, vasos sanguíneos, fígado, células pancreáticas e células glomerulares mesangiais) tem sido observada como uma das responsáveis pelos efeitos não genômicos da aldosterona. O fator de transcrição NF-kB também pode estar envolvido nestes efeitos, levando a inflamação, estresse oxidativo, apoptose e fibrose<sup>27,28</sup>.

Em experimentos *in vitro* de células endoteliais de aorta humana, níveis elevados de aldosterona promoveram maior excitose endotelial, com conseqüente agregação leucocitária, via ativação de RM. Essa excitose foi inibida pela espironolactona<sup>29</sup>, um antagonista do receptor mineralocorticoide. O efeito benéfico do bloqueio deste receptor com espironolactona em doses baixas sugere que há uma ação desse fármaco independente da pressão arterial ou natriurese<sup>30</sup>.

Interessantemente, tanto a espironolactona quanto seu metabólito ativo, a canrenona, foram capazes de antagonizar a ligação da ouabaína endógena (OE) à Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase<sup>31</sup>, antagonismo este que ocorre de forma competitiva<sup>32</sup>. Ratos tratados com ouabaína na dose de 8mcg/dia desenvolveram hipertensão arterial associada a aumento da função ionotrópica cardíaca, ainda que não apresentassem hipertrofia ventricular. Os autores desse trabalho sugerem que é possível dissociar o efeito ionotrópico positivo da ouabaína de seu efeito hipertrófico cardíaco<sup>33</sup>.

## INTER-RELAÇÃO ENTRE ALDOSTERONA, GLICOSÍDEOS ENDÓGENOS E HVE EM DRC

A HVE é o principal fator de risco cardiovascular e um poderoso preditor de mortalidade em pacientes com DRC<sup>34</sup>. É importante recordar que as doenças cardiovas-

culares constituem importante causa de óbito entre os pacientes em hemodiálise. A HVE ocorre devido ao crescimento de cardiomiócitos e pode ou não ser acompanhada de outras alterações na estrutura tecidual. A estrutura miocárdica é governada por um perfeito balanço entre fatores estimuladores e inibidores que regulam o crescimento celular, apoptose, fenótipo e comportamento metabólico. Aldosterona, angiotensina II, endotelinas e catecolaminas são substâncias que estimulam a remodelação cardíaca<sup>35</sup>.

A aldosterona é um hormônio importante nas situações em que há necessidade de retenção de Na<sup>+</sup>. Paradoxalmente, quando elevadas concentrações de aldosterona são administradas a indivíduos saudáveis, não há formação de edema, pois, após uma retenção sódica inicial, a excreção desse íon aumenta, equilibrando o organismo, o que previne o quadro edematoso, esse fenômeno é denominado "escape da aldosterona"<sup>36</sup>.

Em pacientes edematosos com falência cardíaca ou renal, ocorre não apenas o aumento do volume extracelular, mas também a elevação do volume plasmático e uma contínua retenção sódica pelos rins<sup>36</sup>. Tanto na doença renal crônica como na insuficiência cardíaca, o uso agudo de inibidores da enzima conversora (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) resulta em diminuição da concentração de aldosterona, tendo em vista que a angiotensina II é importante estímulo fisiológico para sua secreção. Essa diminuição pode não se sustentar a longo prazo, devido ao desenvolvimento de mecanismos homeostáticos que conduzirão novamente ao estado de hiperaldosteronismo: fenômeno correntemente chamado de escape da aldosterona, que segundo Schrier<sup>37</sup> esta situação é mais bem descrita como ruptura do bloqueio da aldosterona (para diferenciar do mecanismo que explica a ausência de edema no aldosteronismo primário, previamente conhecido como escape da aldosterona). Essa ruptura de bloqueio pode explicar por que, mesmo com o uso de IECA ou BRA, ocorre deterioração progressiva dos órgãos-alvo, no caso dos pacientes em diálise, apenas do coração e circulação cerebral, tendo em vista que o rim já está inativo.

Considerando o papel da ruptura do bloqueio da aldosterona na progressão da HVE, ressaltando que a geometria ventricular esquerda é um preditor de eventos cardiovasculares<sup>34,37</sup> e pressupondo que a diminuição da HVE pode funcionar como fator positivo no prognóstico de pacientes com DRC, a busca de uma terapêutica eficaz em antagonizar os efeitos da aldosterona apresenta-se como um dos caminhos viáveis para o tratamento desses pacientes.

A utilização da HVE como desfecho intermediário em diálise é corroborada por estudo de nosso grupo<sup>38</sup>, bem como por outros autores<sup>39,40</sup>. Cento e sessenta e seis pacientes com doença renal crônica em tratamento hemodialítico há pelo menos 3 meses foram incluídos no estudo de London *et al*<sup>39</sup>, para observar o efeito da redução da pressão arterial e atenuação da anemia nas alterações tróficas do ventrículo esquerdo e sobrevida. Neste

estudo houve um efeito positivo, em relação à sobrevida, para aqueles pacientes que reduziram a HVE, além daqueles que tiveram uma diminuição da carga hemodinâmica. Em contrapartida, aqueles que não reduziram HVE tiveram pior prognóstico<sup>40</sup>.

Estudo realizado com ratos SHRs adultos (32 semanas) que receberam solução de NaCl a 1% por 8 semanas mostrou que a ingestão elevada de Na<sup>+</sup> aumentou a hipertrofia cardíaca, interessantemente sem afetar a rigidez ventricular esquerda, quando comparados com ratos Wistar normotensos. O tratamento com espironolactona reduziu a HVE e melhorou a complacência ventricular esquerda, provavelmente devido a seus efeitos anti-fibróticos e anti-hipertrofos<sup>41</sup>, uma vez que a aldosterona atua diretamente a produção de colágeno nos cardiomiócitos e seu depósito no coração<sup>42</sup>. Estes resultados reforçam os dados de Matavelli *et al*<sup>43</sup>, que utilizaram ratos SHR (8 semanas) e observaram uma notável relação causal entre a sobrecarga sódica e a hemodinâmica renal, dinâmica glomerular e lesões funcionais do parênquima, independente de um aumento mínimo na pressão arterial, refletindo dramáticas e graves alterações fisiopatológicas.

Em animais de experimentação submetidos à nefrectomia parcial, o uso de espironolactona foi capaz de reverter a disfunção diastólica, reduzir a pressão arterial e atenuar a fibrose cardíaca. Esse efeito foi mediado pelo antagonismo competitivo da marinobufagenina, uma toxina urêmica, que está elevada em condições hipervolêmicas<sup>32</sup>. Estudo, em modelo de transplante renal de enxerto em ratos Wistar, mostrou que a administração prévia ao procedimento de espironolactona na dose de 20mg/kg apresentou melhora na vasculopatia e nas lesões glomerulares, indicando um potencial efeito protetor renal<sup>44</sup>.

O excesso de sódio na gênese da hipertensão e o desenvolvimento da HVE<sup>34</sup> envolvem mecanismos intrincados de respostas fisiológicas<sup>26</sup>. O aumento na ingestão de cloreto de sódio aumenta os efeitos não genômicos da aldosterona<sup>27</sup>. Porém, o transporte renal de sódio epitelial não parece ser necessário para estes efeitos, uma vez que o uso de antagonistas de receptor mineralocorticoide (espironolactona) reduziu significativamente a pressão arterial em pacientes anúricos em insuficiência renal terminal<sup>45</sup>, sem induzir hipercalcemia.

Tradicionalmente, o uso de diuréticos poupadores de potássio em pacientes renais crônicos tem sido evitado devido à possível hipercalcemia. Estudos recentes, entretanto, têm mostrado o efeito benéfico da espironolactona em pacientes com doença renal em estágios iniciais (2 e 3), independente de seu efeito diurético, mostrando sua capacidade de reverter a massa cardíaca e o índice de massa cardíaca no grupo dos pacientes que receberam espironolactona na dose de 25mg/dia<sup>46</sup>. Esse estudo foi realizado com um total de 112 pacientes (56 no grupo espironolactona e 56 no grupo placebo), e de todos esses pacientes apenas 4 desenvolveram hipercalcemia, sendo que dois deles pertenciam ao grupo placebo<sup>46</sup>.

Meta-análise recente analisou seis estudos conduzidos com antagonistas de receptores mineralocorticoides,



considerando a segurança do uso desta classe de fármacos em relação à hipercalemia. Os autores sugerem que os pacientes com DRC em hemodiálise toleram melhor níveis mais elevados de potássio em função de respostas adaptativas e o próprio processo hemodialítico funciona como um fator de segurança na manutenção dos níveis calêmicos. Sugerem que o uso de espironolactona é seguro em pacientes com DRC em hemodiálise, ainda que considerem ser prematura a extrapolação destes dados para toda a população hemodialítica, enfatizando a necessidade de novos estudos para comprovação da segurança do uso de espironolactona em pacientes com DRC.

Apesar de concordarmos com a atitude cautelosa em relação à segurança do uso de espironolactona em pacientes com DRC em hemodiálise, em relação à calemia, tem sido conduzido em nosso Serviço um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, com espironolactona na dose de 25mg/dia, e até o momento, dos 14 pacientes que foram incluídos e randomizados, três deles apresentaram reações adversas a medicamentos (RAMs) leves, nas quais, seguindo-se o algoritmo de Naranjo *et al*<sup>46</sup>, que classifica as RAMs em definida (score  $\geq 9$ ), provável (score 5 a 8), possível (score  $\leq 4$ ) e duvidosa (score  $\leq 0$ ), duas foram consideradas possíveis (ambas apresentaram score 1). Estes pacientes foram retirados do estudo sem sequelas aparentes. Apenas uma RAM foi caracterizada como hipercalemia e obteve score -2, sendo por isso classificada como duvidosa. Este paciente também foi retirado do estudo e curiosamente apresentou hipercalemia persistente por três meses após sua retirada, o que demonstra que este aumento de potássio não foi relacionado ao medicamento.

Nossos dados são condizentes com a proposta de Maron e Leopold<sup>49</sup>, que sugerem que o risco de hipercalemia sérica pode ser minimizado se a identificação e a indicação clínica apropriada forem associadas a uma terapia com espironolactona submetida a monitoramento farmacoterapêutico adequado.

O monitoramento farmacoterapêutico é uma das propostas do Consenso de Atenção Farmacêutica<sup>50</sup> e configura-se em um processo no qual o farmacêutico tem a responsabilidade pelas necessidades do paciente relacionadas ao medicamento, detectando, prevenindo e resolvendo problemas relacionados aos medicamentos (PRMs), de forma sistemática, contínua e documentada, visando alcançar resultados definidos e melhor qualidade de vida.

Para o paciente com DRC seu quadro complexo de comprometimento fisiológico, atrelado às dificuldades da politerapia e ao tratamento monótono e rotineiro da hemodiálise, além de interferirem com sua perspectiva de vida, não são garantias totais de sobrevivência. Dessa forma, o monitoramento terapêutico é mais uma ferramenta útil utilizada pelo tratamento multidisciplinar deste paciente.

O uso potencial da espironolactona oferece benefícios de sobrevivência na insuficiência cardíaca e potencial para proteção renal<sup>51</sup>. Estudo realizado em ratos que sofreram infarto agudo do miocárdio mostrou que a utilização da canrenona, o metabólito ativo da espirono-

lactona, foi associada à melhora na dinâmica sistólica e diastólica, da dilatação do ventrículo esquerdo, redução acentuada da fibrose reativa e aumento do limiar de fibrilação ventricular<sup>52</sup>.

Taheri *et al*<sup>53</sup> avaliaram a eficácia e a segurança da espironolactona em pacientes com DRC em hemodiálise portadores de insuficiência cardíaca. O estudo foi conduzido com 16 pacientes (8 no grupo espironolactona e 8 no grupo placebo) e, além de promover a regressão da HVE, a espironolactona também foi capaz de reduzir o número de interações em decorrência de causas cardiovasculares. Interessante notar que, mesmo com o uso de BRA, em pacientes hipertensos com HVE, sem doença renal, ocorre redução da massa ventricular adicional com o uso de espironolactona<sup>54</sup>.

A gênese da alteração cardiovascular em pacientes com DRC é multifatorial; dessa maneira, sua reversão reveste-se de inúmeras dificuldades e é de difícil obtenção. Dentre os fatores envolvidos na origem da HVE, o aumento do volume extracelular desempenha papel preponderante. De acordo com Bomback *et al*<sup>30</sup>, atualmente técnicas precisas e não invasivas, como a bioimpedância, por exemplo, podem ser usadas como ferramenta importante para o estudo do volume extracelular e suas complexas relações. Importante ressaltar que no estudo destes autores, em pessoas normais, a concentração plasmática de aldosterona é menor proporcionalmente ao mesmo valor de volume extracelular de pacientes com DRC. Esses mesmos autores demonstraram que os níveis de aldosterona estão paradoxalmente aumentados (portanto, acima dos valores esperados para dado estado de volume, que seriam menores) para o estado hipervolêmico dos pacientes com DRC<sup>30</sup>. Essa informação traz implicações clínicas importantes, pois há indícios de que o bloqueio do receptor mineralocorticoide pode ter um papel importante na redução da HVE, independentemente da sua ação diurética<sup>46,53</sup>.

Reproduzindo o modelo de Bomback *et al*<sup>30</sup> com 13 pacientes de nosso Serviço de hemodiálise (8 homens e 5 mulheres), conseguimos evidenciar níveis de aldosterona superiores aos esperados para o volume extracelular elevado destes pacientes (Fig. 92.2).

Em nosso estudo, o grupo de pacientes com valores maiores de aldosterona, os sete pontos localizados acima da curva de regressão para DRC, apresentou uma diferença estatisticamente significativa em relação ao seu índice de massa ventricular esquerda em relação ao grupo cujos valores de aldosterona eram menores (Tabela 92.1), resultado que reforça o papel importante da aldosterona no desenvolvimento da HVE em pacientes com DRC.

O ângulo de fase do grupo 2 também foi estatisticamente menor do que aquele apresentado pelo grupo 1. O ângulo de fase é derivado da tangente entre reatância e resistência e indica alterações na integridade das membranas celulares e espaço intercelular e reflete o estado nutricional, podendo variar de 3 a 10 graus, dependendo do gênero<sup>55</sup>. Reduções no ângulo de fase têm sido consideradas uma mensuração da relação entre as águas

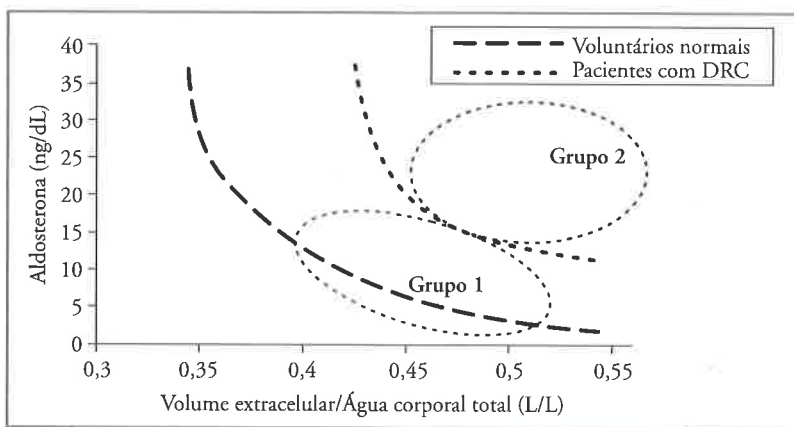


Figura 92.2 – Relação entre aldosterona (ng/dL) e volume extracelular normalizado para a água corporal total (L/L). Curva de valores normais extraída de Bomback *et al*<sup>30</sup>.

Tabela 92.1 – Dados gerais dos pacientes com DRC.

	Grupo 1 (n = 6)	Grupo 2 (n = 7)	P
Utilização de IECA	1	5	0,1030
Utilização de betabloqueador (propranolol)	1	2	1,0000
Idade (anos)	44,67 ± 14,7	51,71 ± 18,88	0,4723
Altura (cm)	161,33 ± 10,6	159,36 ± 8,03	0,7094
Índice de massa ventricular esquerda	56,99 ± 6,72	68,03 ± 10,14*	0,045
Aldosterona (ng/dL)	12,3 ± 4,26	21,1 ± 4,37*	0,0037
Ângulo de fase	6,72 ± 0,31	5,39 ± 0,82*	0,0032
Capacitância (pF)	628,3 ± 154,7	533,9 ± 75,38	0,1788
Reatância (ohm)	73,02 ± 21,49	53,54 ± 13,20	0,0703
Resistência (ohm)	620,3 ± 171	561,81 ± 75,93	0,4300
Massa extracelular/massa corporal total	1,07 ± 0,07	1,29 ± 0,12*	0,0061
Índice de massa corporal (IMC)	23,78 ± 3,24	27,67 ± 6,28	0,2363

extracelular e intracelular, ou ainda como uma diminuição na massa celular corporal, funcionando, do ponto de vista clínico, como um fator prognóstico independente para diversos estados patológicos, particularmente em pacientes com DRC em hemodiálise<sup>56</sup>.

Nossos resultados são apenas preliminares e fazem parte de um conjunto maior onde o seguimento farmacoterapêutico da utilização de espironolactona está em andamento. Até o momento, seu uso tem-se mostrado seguro em relação à hipercalcemia, tendo em vista que, apesar de o estudo ser duplo-cego e ainda não sabermos quais pacientes estão recebendo droga ativa ou placebo, não houve hipercalcemia relacionada à tomada do medicamento. A dosagem de OE desses pacientes é uma perspectiva futura que virá agregar informações à relação entre aldosterona, HVE e sobrevida desses pacientes.

Até o momento, na literatura existem poucos dados sobre a relação entre volume extracelular e níveis de aldosterona em pacientes com DRC, o que enfatiza a necessidade do desenvolvimento de novos estudos sobre esta relação visando à elucidação da complexidade do papel da aldosterona na doença cardiorenal. O fato de termos conseguido reproduzir a relação obtida por Bomback *et al*<sup>30</sup> e associar a presença de aldosterona inapropriadamente elevada para o grau de excesso de volume à ocorrência de HVE, ainda que com um número pequeno de pacientes, vem reforçar esta necessidade. Há que recordar que pacientes com níveis elevados de aldosterona apresentaram também elevação de volume extracelular e massa cardíaca. Uma vez que ambos os fatores são preditores da mortalidade, o conhecimento desta relação e a utilização de novos alvos farmacológicos, agindo nos

efeitos não genômicos da aldosterona, podem contribuir não apenas para a sobrevida dos pacientes com DRC, mas também para sua melhor qualidade de vida.

Além disso, a utilização de um fármaco já conhecido, em nosso caso a espironolactona, em uma nova modalidade terapêutica, faz parte da abertura de novas fronteiras farmacológicas, já que, apesar do atual cabedal de substâncias terapêuticas disponíveis e o desenvolvimento de novas tecnologias, nosso arsenal terapêutico é muito pequeno diante de demanda requerida para o tratamento de estados patológicos complexos da DRC. O monitoramento farmacoterapêutico também é um ponto estratégico, pois, além de fortalecer a implantação da prática da farmácia clínica no Brasil, serviço já bem estabelecido nos EUA e em alguns países europeus, tem por objetivo o sucesso do tratamento terapêutico, pois o paciente com DRC aquele que faz uso de politerapia, o que predispõe à ocorrência de PRMs. A rápida identificação dos PRMs e sua correção são fundamentais para a tomada de decisões farmacoterapêuticas que promoverão o uso racional do medicamento, beneficiando o paciente.

### Agradecimentos

Ao apoio financeiro da FUNDUNESP (Fundação para o Desenvolvimento da UNESP) e da FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo). Também às pessoas que sem sua colaboração não seria possível a realização desse trabalho: Dra. Silmeia Garcia Zanati, Esp. Patricia Santi Xavier, Ms Flavio Gobbi Shirashi, Dra. Ana Doris de Castro, Dra. Beatriz Bojikian Matsubara, Dra. Jaqueline Costa Teixeira Caramori, Dr. Roberto Jorge da Silva Franco e equipe de funcionários da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da UNESP – Botucatu – SP.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bagrov AY, Shapiro JI. Endogenous digitalis: pathophysiologic roles and therapeutic applications. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 378-392.
2. Rates, SMK. Heterosídeos cardioativos. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G et al (eds). *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*, 2ª ed. UFRGS: Porto Alegre, UFSC: Florianópolis, 2000. pp 571-596.
3. Fedorova OV, Shapiro JI, Bagrov AY. Endogenous cardiotonic steroids and salt-sensitive hypertension. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802: 1230-1236.
4. Santos RI. Metabolismo básico e origem dos metabólitos secundários. In Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G et al. (eds). *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*. 2ª ed. UFRGS: Porto Alegre, UFSC: Florianópolis, 2000, pp 326-354.
5. Hamlyn JM, Hamilton BP, Manunta P. Endogenous ouabain, sodium balance and blood pressure: a review and a hypothesis. *J Hypertens* 1996; 14: 151-167.
6. Schoner W, Scheiner-Bobis G. Role of endogenous cardiotonic steroids in sodium homeostasis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2723-2729.
7. Kuznetsova T, Manunta P, Casamassima N et al. Left ventricular geometry and endogenous ouabain in a Flemish population. *J Hypertens* 2009; 27: 1884-1891.
8. Stella P, Manunta P, Mallamaci F et al. Endogenous ouabain and cardiomyopathy in dialysis patients. *J Intern Med* 2008; 263: 274-280.
9. Funder JW, Reincke M. Aldosterone: a cardiovascular risk factor? *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802: 1188-1192.
10. Bagrov AY, Shapiro JI, Fedorova OV. Endogenous cardiotonic steroids: physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets. *Pharmacol Rev* 2009; 61:9-38.
11. Bertocchio J-P, Warnock DG, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: a emerging paradigm in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 1051-1060.
12. Maron BA, Leopold JA. Aldosterone Receptor Antagonists: effective but often forgotten. *Circulation* 2010; 121: 934-939.
13. Fukuda A, Fujimoto S, Iwatsubo S et al. Effects of mineralocorticoid and angiotensin II receptor blockers on proteinuria and glomerular podocyte protein expression in a model of minimal change nephrotic syndrome. *Nephrology* 2010; 15: 321-326.
14. Macedo JMS, Oliveira IR. Corticosteroides. In Penildon Silva (ed). *Farmacologia*, 8ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2010, pp 822-837.
15. Becker GJ, Hewitson TD, Chrysostomou A. Aldosterone in clinical nephrology – ol hormone, new questions. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2316-2321.
16. Essick EE, Sam F. Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in the metabolic syndrome: a role for aldosterone and the mineralocorticoid receptor. *Inter J Hypert* (in press).
17. Carey R. Overview of endocrine systems in primary hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40:265-277.
18. Rang HP, Dale MM, Ritter JM (eds). *Farmacologia*, 4ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2001, pp 234.
19. Samavat S, Ahmadpoor P. Aldosterone, hypertension and beyond. *Iran J Kidney Dis* 2011; 5:71-76.
20. Späth M, Korovkin S, Antke C et al. Aldosterone and cortisol co-secreting adrenal tumors: the lost subtype of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:447-455.
21. Sugishita K, Muraoka H, Kawana A et al. Primary aldosteronism with right-dominant heart failure. *Int Heart J* 2010; 51: 293-297.
22. Rocco TP, Fang JC. Farmacoterapia da insuficiência cardíaca congestiva. In Hardman JG, Goodman LS, Gilman A, Limbird LE (eds). *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11ª ed. McGraw-Hill Interamericana do Brasil: Rio de Janeiro, 2006, pp 779-784.
23. Gomez-Sanches EP. Mineralocorticoid receptors in the brain and cardiovascular regulation: minority rule? *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 179-187.
24. Groeneweg FL, Karst H, Kloet ER, Joëls M. Rapid non-genomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response. *J Endocrinol* 2011; 209: 153-167.
25. Alzamora R, Marusic ET, Gonzalez M, Michea L. Nongenomic effect of aldosterone on Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-adenosine triphosphatase in arterial vessels. *Endocrinology* 2003; 144: 1266-1272.
26. Blaustein MP, Zhang J, Chen L et al. The pump, the exchanger, and endogenous ouabain – signaling mechanisms that link salt retention to hypertension. *Hypertension* 2009; 53(Part 2): 291-298.
27. Schrier, RW, Masoumi A, Elhassan E. Aldosterone: role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure, and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1132-1140.
28. Leroy V, De Seigneux S, Agassiz V et al. Aldosterone activates NF-kappaB in the collecting duct. *J Am Soc Nephrol* 2009; 10: 131-144.
29. Jeong Y, Chaupin DF, Matsushita K et al. Aldosterone activates endothelial eNOS. *PNAS* 2009; 106: 3782-3787.
30. Bombardieri AS, Kshirsagar AB, Ferris ME, Klemmer PJ. Disordered aldosterone-volume relationship in end-stage kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Sys* 2009; 10: 230-236.
31. Finotti P, Palatini, P. Canrenone as a partial agonist at the digitalis receptor site of sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 217: 784-790.
32. Tian J, Shidyahk A, Periyasamy SM et al. Spironolactone attenuates experimental uremic cardiomyopathy by antagonizing marinobufagenin. *Hypertension* 2009; 1314-1319.
33. Rossoni LV, Xavier FE, Moreira CM et al. Ouabain-induced hypertension enhances left ventricular contractility in rats. *Life Sciences* 2006; 79: 1537-1545.



34. Martin LC, Franco RJS, Gavras I *et al.* Association between hypervolemia and ventricular hypertrophy patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1163-1169.
35. Weber KT. Cardioreparation in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2011; 38(Part 2): 588-591.
36. Schrier RW. Aldosterone 'escape' vs 'breakthrough'. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:61.
37. Lee YT, Chiu HC, Su HM *et al.* Presence of chronic kidney disease and subsequent changes of left ventricular geometry over 4 years in an apparently healthy population aged 60 and older. *Hypertens Res* 2008; 31: 913-920.
38. Kochi AC, Martin LC, Matsubara BB *et al.* Reverse cardiac remodeling in dialysis: the impact on outcomes. In 20TH European Meeting on Hypertension, 2010, Oslo. *Abstract Book*, 2010; 28:355.
39. London GM, Pannier B, Guerin AP *et al.* Alterations of left ventricular hypertrophy in survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2759-2767.
40. Zocali C, Bode-Böger SM, Mallamaci F *et al.* Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113-2117.
41. Baldo MP, Zaniqueli D, Forechi L *et al.* Effects of spironolactone in spontaneously hypertensive adult rats subjected to high salt intake. *Clinics* 2011; 66: 477-482.
42. Burlew BS, Weber KT. Cardiac fibrosis as a cause of diastolic dysfunction. *Herz* 2002; 27(2): 92-98.
43. Matavelli BS, Zhou X, Varagic J *et al.* Salt loading produces severe renal hemodynamic dysfunction independent of arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: 814-819.
44. Waanders F, Rienstra H, Boer MW *et al.* Spironolactone ameliorates transplant vasculopathy in renal chronic transplant dysfunction in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F1072-F1079.
45. Gross E, Rothstein M, Dombek S, Juknis HI. Effect of spironolactone on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in oligo-anuric hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 94-101.
46. Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM *et al.* Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 505-512.
47. Chua D, Lo A, Lo C. Spironolactone use in heart failure patients with end-stage renal disease on hemodialysis: is it safe? *Clin Cardiol* 2010; 33: 604-608.
48. Naranjo CA, Busto U, Selier EM *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.
49. Maron BA, Leopold JA. Aldosterone receptor antagonists: effective but often forgotten. *Circulation* 2010; 121: 934-939.
50. BRASIL. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica. Ministério da Saúde: Brasília, 2002.
51. Sica DA. The risks and benefits of therapy with aldosterone receptor antagonist therapy. *Curr Drug Saf* 2007; 2(1): 71-77.
52. Cittadini A, Monti MG, Isgaard J *et al.* Aldosterone receptor blockade improves left ventricular remodeling and increases ventricular fibrillation threshold in experimental heart failure. *Cardiovasc Res* 2003; 58: 555-564.
53. Taheri S, Mortazavi M, Shahidi S *et al.* Should we prescribe blood pressure lowering drugs to every patient with advanced chronic kidney disease? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2009; 119: 644-646.
54. Taniguchi I, Kawai M, Date T *et al.* Effects of spironolactone during an angiotensin II receptor blocker treatment on the left ventricular mass reduction in hypertensive patients with concentric left ventricular hypertrophy. *Circ J* 2006; 70: 995-1000.
55. Oliveira CMC, Kubrusly M, Mota RS *et al.* Malnutrition in chronic kidney failure: what is the best diagnostic method to assess? *J Bras Nefrol* 2010; 32: 55-68.
56. Bellizzi V, Scalfi L, Terracciano V *et al.* Early changes in bioelectrical estimates of body composition in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1481-1487.

# RESISTÊNCIA AO GANCICLOVIR NA INFEÇÃO PELO CITOMEGALOVÍRUS: EMERGÊNCIA DE NOVAS CEPAS MUTANTES

Eliana Nogueira  
Fábia A. Salvador  
Álvaro Pacheco Silva Filho



## INTRODUÇÃO

A terapia com transplante de órgãos vem aumentando anualmente, desde que o primeiro transplante renal intervivos foi realizado em 1954. Houve um grande avanço na pesquisa em transplante de órgãos com o refinamento dos métodos de tipagem tecidual e imunologia, além da disponibilidade de melhores agentes imunossuppressores.

A melhor sobrevida do enxerto depende fundamentalmente de um adequado controle da rejeição. No entanto, a superimunossupressão tem como principais efeitos adversos a ocorrência de infecções e malignidades, limitando, assim, a sobrevida do paciente transplantado<sup>1</sup>.

A infecção causada pelo citomegalovírus (CMV) é a mais importante infecção viral em receptores de transplante de órgãos sólidos, com incidência de 40 a 90%. Em comum com todos os herpes-vírus, o CMV permanece latente após uma infecção primária. Tem-se demonstrado a presença do vírus, em sua forma latente, em alguns tecidos<sup>2-4</sup>. No entanto, a infecção em pacientes transplantados renais frequentemente é sintomática, podendo ser grave e até fatal.

Em pacientes intensamente imunocomprometidos, a terapia prolongada é necessária e o risco associado ao uso prolongado de antiviral é a emergência de vírus resistentes, dificultando a terapêutica.

## EMERGÊNCIA DE CEPAS RESISTENTES EM TRANSPLANTE RENAL

Isolados de CMV resistentes aos agentes antivirais têm sido isolados em laboratório e também em pacientes imunossuprimidos tratados com agentes antivirais por longos períodos<sup>5</sup>. Estudos têm contribuído para o entendimento do mecanismo de resistência do CMV às drogas antivirais. A DNA polimerase viral é o alvo de muitos dos agentes antivirais, os quais têm-se revelado efetivos inibidores da replicação do CMV.

A resistência a drogas pode ser resultado de deleção ou inserção de nucleotídeos em um gene viral (UL97), na cinase que monofosforila a droga, levando à resistência ao ganciclovir (Fig. 93.1) ou à mutação pontual no gene UL54 que codifica para a DNA polimerase viral provocando resistência a cidofovir, ganciclovir e foscarnet<sup>6,7</sup>. Mutações na DNA polimerase viral podem coexistir com mutações na UL97, resultando em dupla resistência a drogas. O aparecimento de mutações em UL54 na ausência de mutações em UL97 é um evento raro, mas possível, e que necessariamente não está associado com resultado clínico prejudicial em recipientes de transplante de órgãos sólidos<sup>8,9</sup>. Geralmente, essas mutações na UL54, considerando o mecanismo de ação do foscarnet, resultam em CMV resistente à droga. Mutações na UL97 resultam em CMV resistente ao ganciclovir.

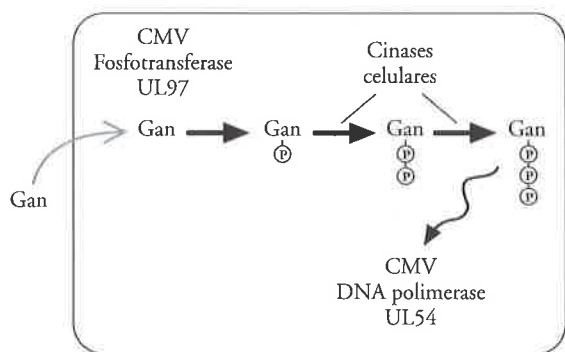


Figura 93.1 – Mecanismo de ação do ganciclovir (Gan). Cada P indica um grupo fosfato. Modificado de Drew<sup>7</sup>.

A resistência do CMV ao ganciclovir em isolados clínicos acontece quando a fosforilação da droga é prejudicada. Uma proteína cinase específica codificada pelo gene UL97 de CMV tem sido apresentada como conversora de ganciclovir, a partir da forma trifosfato para a forma de monofosfato (Fig. 93.1).

Recentemente, mutações específicas no domínio catalítico do gene UL97 de CMV foram descritas em isolados clínicos, antevendo resistência ao ganciclovir<sup>10</sup>. O agrupamento (*cluster*) de mutações UL97 codifica para 3 códons específicos (460, 594, 595)<sup>6,9,10</sup>.

O uso indiscriminado de antilinfocitários (AAL) e de profilaxia para o CMV fez emergir resistências à droga pelo vírus. A resistência pode ser resultado de deleção ou inserção de nucleotídeos no gene UL97, levando à resistência ao ganciclovir ou à mutação pontual no gene UL54 que codifica para a DNA polimerase viral, provocando resistência ao foscarnet. Mutações na DNA polimerase viral podem coexistir com mutações na UL97, resultando em dupla resistência a drogas<sup>6</sup>.

De forma geral, o tratamento da doença causada pelo CMV é iniciado somente quando a doença se torna clinicamente aparente, sendo importante o entendimento antecipado da genética da resistência a drogas para o desenvolvimento de novas estratégias, visando tanto ao diagnóstico precoce, quanto à terapêutica.

Além das mutações mais frequentemente encontradas em transplantados, que foram descritas na tabela 93.1, existem outras idênticas em isolados clínicos de CMV resistentes ao ganciclovir: L405P, M460T, M460I, H520Q, A591 T, A591V, C592G, A594T, A594E, Del 591-594, L595T, Del 595, L595W, E596G, E595D, N597I, N597D, G598V, K599M, Del600, C603W, C603Y, C603R, D605E, A606D e C607Y<sup>5,12-15</sup>.

Algumas mutações, como, por exemplo, V466M, H469Y, A478V, N510S, A588V, K599R, L600I, G623S, T659I e V665I em estudo realizado por Chou *et al*<sup>15</sup> não apresentaram resistência ao ganciclovir.

Por esse motivo, a caracterização do fenótipo de resistência em mutações desconhecidas é essencial para interpretação dos dados genotípicos.

Tabela 93.1 – Mutações mais frequentes que ocorrem na região da UL97 em isolados clínicos de citomegalovírus resistentes ao ganciclovir.

Mutação em UL97	Mudança de aminoácidos
M460V	Metionona para valina
M460I	Metionona para isoleucina
A594V	Alanina para valina
L595S	Leucina para serina
L595F	Leucina para fenilalanina

Pacientes transplantados renais que usaram terapia com valganciclovir, ganciclovir e valaciclovir foram avaliados quanto à presença de mutações no gene UL97 e as principais mutações encontradas foram: M460V, L595S, C603W, deleção 591-603, A594V, F595F e C592G<sup>14</sup>. Em outro estudo do mesmo grupo, foi detectada a mutação M460I em pacientes que fizeram uso profilático com valaciclovir<sup>16</sup>.

No Brasil, 2.003 pacientes transplantados renais com oscilações no nível de antigenemia após subsequentes tratamentos com ganciclovir foram analisados quanto à presença de mutações no gene UL97, confirmando a presença de algumas mutações já descritas para este gene<sup>17</sup>. Dos pacientes estudados, 47,4% apresentaram algum tipo de mutação, sendo que a mais frequente foi a L595S (55,6%)<sup>17</sup>.

Clinicamente, as manifestações de infecção/doença citomegálica não diferem dos casos de cepas não resistentes.

Deve-se ter especial atenção para os pacientes transplantados com maior risco de apresentarem infecção por CMV, sendo que estes também possuem maior risco de desenvolverem cepas resistentes ao ganciclovir. Estes pacientes possuem maior suscetibilidade à doença por CMV sob imunossupressão, apresentando infecção primária, que tem sido considerada um fator de risco para o desenvolvimento de resistência ao ganciclovir<sup>18</sup>.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico de doença por CMV em receptores de transplante baseia-se principalmente nos sinais e sintomas clínicos, além de achados laboratoriais não específicos (leucopenia, por exemplo). Estes achados levam à suspeita clínica que deve ser confirmada por meio de métodos diagnósticos laboratoriais. Os métodos utilizados para detecção do CMV podem ser agrupados em 5 categorias: 1. isolamento viral; 2. métodos sorológicos; 3. exames citológicos e histopatológicos; 4. identificação de antígenos virais; e 5. métodos baseados em biologia



molecular (PCR em tempo real – quantitativo, Nested-PCR seguidos de RFLP e sequenciamento, sendo estas abordagens utilizadas na suspeita de cepas resistentes).

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA DETECÇÃO DE CEPAS RESISTENTES

A suspeita de infecção por cepas resistentes deve ser considerada quando um paciente em tratamento convencional e adequado com antiviral apresentar recidiva precoce da infecção, necessidade de dois ou mais ciclos de terapia antiviral ou, durante o curso de um tratamento, sempre apresentar carga viral positiva por meio do método diagnóstico. Nesses casos, deve-se realizar a pesquisa de cepas resistentes por meio de métodos diagnósticos de biologia molecular, para reconhecer as mutações.

Uma variedade de métodos moleculares para diagnóstico laboratorial de triagem de isolados de CMV resistentes ao ganciclovir foi desenvolvida, substituindo ensaios fenotípicos, tais como o ensaio de redução em placa (PRA), que são frequentemente demorados e trabalhosos e não passíveis de automação, impedindo a análise de um grande número de amostras. Dessa forma, o diagnóstico laboratorial de cepas resistentes pode ser feito por meio de métodos moleculares, tais como Nested-PCR seguido de RFLP (reação em cadeia da polimerase – PCR) convencional, acompanhado de digestão por enzimas de restrição e eletroforese em gel, PCR em tempo real com a amplificação das regiões as quais se deseja investigar, mais precisamente UL97<sup>6,19</sup> e UL54<sup>11,20,21</sup>, sequenciamento e fenotipagem<sup>22</sup>.

### PCR quantitativo em tempo real (*real-time PCR*)

O método utiliza um sistema fluorescente em plataforma capaz de detectar a luz oriunda da reação de amplificação. Ambos os sistemas de emissão de luz (com e sem a utilização de sonda marcada com fluoróforo) podem ser utilizados para a detecção e quantificação em PCR em tempo real. A utilização de sonda aumenta a especificidade da reação, mas apresenta maior custo pela utilização de uma sonda marcada com corante fluorescente específica para o segmento gênico cuja expressão se deseja estudar. No sistema sem sonda, o reagente utilizado na reação é que é fluorescente, sendo inespecífico, e revela qualquer dupla-fita gerada na reação de amplificação; em decorrência desse fato, os ensaios que utilizam esse reagente devem ter desenho cuidadoso, evitando-se possíveis resultados espúrios.

**PCR em tempo real com utilização de sonda** – na PCR em tempo real (*real-time PCR*) são utilizadas pequenas sondas de DNA marcadas nas extremidades 5' e 3' com compostos fluorescentes denominados *reporter* (marcador) e *quencher* (bloqueador). As sondas são construídas de maneira a hibridar perfeitamente com o segmento gênico a ser estudado. Neste sistema, o fluoróforo bloqueador está próximo do marcador, bloqueando a emissão do sinal fluorescente. Na fase de extensão da PCR, a atividade da exonuclease 5' e 3' da DNA polimerase é

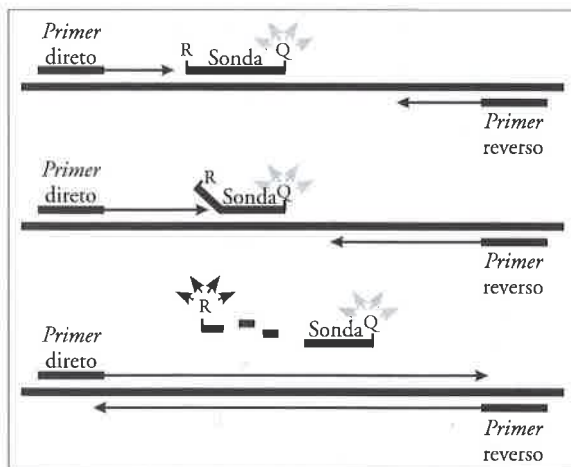


Figura 93.2 – Representação esquemática RT-PCR utilizando a sonda, onde R = *reporter*; Q = *quencher*<sup>23</sup>.

responsável pela digestão da sonda, o marcador é liberado distanciando-se do bloqueador e a fluorescência é emitida (Fig. 93.2).

A introdução de amplificação por PCR em tempo real que utiliza sonda *reporter* fluorogênica tem permitido rápida e apropriada detecção de variações de sequências, uma vez que a hibridização dessas sondas com a sua sequência complementar são altamente específicas.

A utilização de PCR em tempo real, para a simultânea detecção e genotipagem de DNA de CMV de isolados clínicos do vírus selvagens e mutantes, foi desenvolvida em um estudo demonstrando que sinalizadores moleculares (sondas) podem ser aplicados com sucesso para a análise de mutações. Comparando-se o PCR convencional, que envolve a análise visual ou densitométrica de padrões em géis de eletroforese corados com brometo de etídio, o PCR em tempo real permite a detecção automática, em tubo fechado, de substituições de um único par de bases, sem a necessidade de processamento pós-amplificação<sup>19</sup>.

**PCR em tempo real sem a utilização de sonda** – uma maneira de revelar o produto amplificado consiste na utilização de reagente fluorescente, que se liga de maneira inespecífica ao DNA em dupla-fita. O princípio do método baseia-se na detecção de fluorescência no tubo de reação de RT-PCR à medida que o DNA dupla-fita é gerado, em virtude da concentração do corante entre as cadeias de DNA geradas (Fig. 93.3). A presença de DNA em dupla-fita na solução é capaz de aumentar essa emissão de luz em cerca de 100 vezes para uma mesma concentração do fluoróforo.

Liu e Zhang<sup>25</sup> utilizaram amplificação refratária por PCR em tempo real (*real-time PCR ARMS*), utilizando Sybr® Green como corante fluorescente na detecção de mutações de resistência em CMV. Embora esta abordagem não tenha sido mais sensível que a RFLP (polimorfismo de tamanhos de fragmentos de restrição) para a detecção na presença de populações virais mistas (selva-

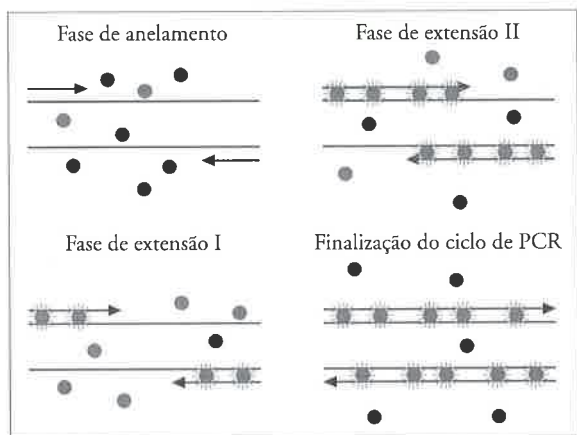


Figura 93.3 – Representação esquemática RT-PCR utilizando o fluoróforo. Modificado de Van der Velden *et al* <sup>24</sup>.

gens e mutantes), no geral, mostrou-se um método sensível e rápido para a detecção da mutação de resistência ao ganciclovir.

O surgimento de resistência genotípica pode ser detectado mais precocemente que as fenotípicas, enfatizando a importância de análises genotípicas de diferentes amostras de DNA para uma terapia antiviral eficiente. Como a triagem de resistência baseada em cultura não é um método prático para uso rotineiro, um método para a detecção de mutações CMV realizado é a amplificação refratária por PCR em tempo real de mutação (*real-time* PCR ARMS), utilizando Sybr<sup>®</sup> Green. Este método, baseado em RT-PCR, permite a rápida detecção de resistência em CMV, o que pode aperfeiçoar a eficácia da terapia antiviral.

Em estudo comparativo entre os métodos de RT-PCR ARMS e PCR-RFLP para a detecção de resistência em misturas de cepas mutantes e selvagem, demonstrou-se não haver diferença em relação à sensibilidade dos métodos<sup>25</sup>. Contudo, o RT-PCR ARMS mostrou-se um método rápido, altamente sensível e reproduzível para a quantificação do CMV mutante em pacientes tratados com ganciclovir, podendo ser usado na monitorização de pacientes antes e durante a terapia. Em comparação com outros ensaios de RT-PCR usando sinalizadores moleculares ou sondas de hibridação, esta abordagem pode não só detectar a mutação no códon 460, mas também discriminar os tipos precisos de mutação (M460V, M460I)<sup>19,26</sup>.

#### Análise por RFLP (*restriction fragment length polymorphism*)

O agrupamento (*cluster*) de mutações UL97 para 3 códons específicos, 460, 594 e 595<sup>6,10,11</sup>, em muitos dos isolados de CMV resistentes ao ganciclovir analisados têm permitido o desenvolvimento de uma rápida verificação usando PCR seguido de reação com enzimas específicas para digestão de determinado códon (RFLP – *restriction fragment length polymorphism*). Este ensaio baseia-se na detecção da perda ou do ganho de sítios de

clivagem por enzimas de restrição, resultando diretamente na presença de mutações no gene UL97 que levam à resistência ao ganciclovir. Há várias vantagens neste método. É método simples, pois precisa da amplificação por Nested-PCR da sequência a ser analisada onde estão albergadas as mutações indutoras de resistência previamente descritas, seguida de digestão com as enzimas de restrição apropriadas para cada sítio. É, portanto, um método prático, de baixo custo e que necessita de equipamentos simples, sendo possível ser realizado em qualquer laboratório de biologia molecular. Entretanto, novas mutações ainda não descritas, com sítios de restrição desconhecidos, ou ainda mutações no gene da DNA polimerase não poderão ser analisadas por este método, o que pode, em certos casos, representar obstáculo à sua utilização<sup>17,27</sup>.

#### MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA DETECÇÃO DE NOVAS CEPAS RESISTENTES

Os métodos até então descritos possibilitam a investigação de mutações conhecidas. Para mutações desconhecidas, é necessário o sequenciamento de todo o gene. Contudo, quando uma nova mutação é sequenciada, é necessária a comprovação de que tal mutação tenha relação com a resistência ao antiviral. Para tal, utiliza-se o ensaio de redução de placa (método fenotípico), no qual o vírus é colocado em cultura juntamente com a droga e é medido o IC<sub>50</sub>. Cepas sensíveis possuem excelente atividade *in vitro* com IC<sub>50</sub> para isolados clínicos de CMV de 0,54-5,9µM.

#### Sequenciamento

Este ensaio é baseado no sequenciamento de produto de PCR direto do DNA genômico. Para análise de resistência, é necessária a utilização de *primers* que amplificam a região a ser estudada. A reação de sequenciamento automático é realizada com corantes fluorescentes terminadores de cadeia, onde cada terminador emite uma fluorescência diferente, modificado do original que utilizava nucleotídeos marcados com <sup>32</sup>P<sup>28</sup>. Para o alinhamento e análise das sequências, pode ser utilizado o programa Clustal X ou qualquer outro programa compatível em um computador PC. Embora esta seja uma técnica extremamente sensível, podendo detectar qualquer mutação pontual (que pode ou não estar relacionada com a resistência), é uma técnica onerosa, exigindo equipamentos e reagentes dispendiosos, além de mão de obra extremamente qualificada<sup>17</sup>.

#### Método fenotípico

O método laboratorial fenotípico “padrão-ouro” para detecção de resistência a drogas é o ensaio de redução de placa (PRA), onde ocorre propagação do vírus para obter infectividade suficiente para desenvolver o teste<sup>29</sup>. Considerando-se a pequena velocidade de replicação do CMV em cultura, a associação a isolados clínicos limita o valor do teste para decisões terapêuticas<sup>27</sup>.

Este ensaio é inerentemente subjetivo na diferenciação de placas resistentes verdadeiramente das sensíveis às

drogas, pela lenta replicação na presença da droga. Isolados fenotípicos resistentes apresentam  $IC_{50} > 6\mu M$  e os isolados sensíveis apresentam valores abaixo de  $6\mu M$ . O tempo usual requerido para o ensaio completo de identificação e detecção do vírus em cultura é de 1 a 2 meses. Alguns isolados replicam mais lentamente com aumento do período requerido para a propagação. O tempo nestes casos excede 2 meses<sup>27</sup>. Dessa forma, além de demorado, constitui-se um método trabalhoso e não passível de automação, limitando o número de amostras analisadas.

## ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DE CMV

Em pacientes imunocompetentes, normalmente a infecção pelo CMV é assintomática, apresentando-se clinicamente com sintomas mononucleose-símile, com duração autolimitada, não requerendo, portanto, tratamento.

Quando se trata de infecção em pacientes imunossuprimidos, como portadores de doenças que deprimem o sistema imunológico, transplantados de órgãos sólidos e de medula óssea, faz-se prioritário o tratamento, pois é sabido que a infecção pelo CMV interfere negativamente na sobrevida do enxerto e do paciente.

Em função do aumento da frequência dessas infecções e da sua gravidade nos pacientes imunocomprometidos, há intensa investigação para a introdução de novas drogas antivirais. Todos antivirais agem inibindo a DNA polimerase viral. Os agentes mais utilizados para o tratamento de infecções por CMV, são: ganciclovir, foscarnet e cidofovir<sup>21</sup>.

O ganciclovir é a principal droga de escolha para tratamento de doença por CMV. É um nucleosídeo análogo da guanosina e um homólogo do aciclovir; é usado para tratar e prevenir infecção por CMV e até o momento a melhor alternativa para o tratamento da infecção pelo CMV. A biodisponibilidade do ganciclovir por via oral é pobre, ficando em torno de 3%, sendo administrado na maioria dos casos por via intravenosa. É necessária a internação ou a vinda do paciente ao serviço todos os dias. As manifestações clínicas do CMV respondem bem à terapia com ganciclovir, porém, quando o tratamento é suspenso por algum motivo, o vírus pode recomeçar a replicar<sup>30</sup>.

O valganciclovir é uma alternativa para tratamento preemptivo de pacientes transplantados renais ou com transplante duplo (rim-pâncreas) com CMV<sup>31</sup>. Também tem sido utilizado no uso profilático nestes pacientes, principalmente em D+/R-<sup>31,33</sup>. Outro estudo demonstrou que não havia um aumento de mutações de resistência em pacientes que usaram durante 200 dias profilaxia, e houve diminuição na incidência da doença CMV nesse grupo de pacientes<sup>15</sup>.

Embora ganciclovir por via oral e valganciclovir diminuam a incidência de doença por CMV após transplante renal, o valaciclovir tem sido demonstrado que está associado à significativa redução no risco de rejeição aguda, quando comparado com a profilaxia do ganciclovir<sup>4</sup>.

Outra droga mais comumente utilizada é o cidofovir, que é um nucleotídeo análogo de citosina e tem boa atividade antiviral *in vitro*. Contém um grupo fosfato e não necessita ser fosforilado por uma enzima viral. É convertido por enzimas celulares para cidofovir e inibe a atividade da DNA polimerase. Tem meia-vida intracelular longa e a dose por via intravenosa de 5mg/kg é recomendada apenas uma vez por semana<sup>5</sup>.

Em caso de suspeita de resistência, a primeira ação a ser considerada é verificar a dose de antiviral em uso, FCV (foscanet), pode estar abaixo da dosagem recomendada para tratamento. Quando é possível, o nível de droga no soro deve ser realizado. Atenção especial deve ser dada a pacientes transplantados renais com dosagem do nível da droga no soro, que está associada com grau de função do enxerto. A minimização da imunossupressão em pacientes, nos quais são possíveis, é uma estratégia que deve ser avaliada, especialmente naqueles com frequentes recorrências de infecção viral.

O ideal seria que toda mudança de medicamento antiviral fosse baseada em ensaios de genotipagem, para determinar a existência ou não de um fenômeno de resistência cruzada em que há uma mutação no gene UL54 em códons que determinam resistência a múltiplas drogas, evitando o efeito da pressão seletiva positiva, um novo tratamento ineficaz e toxicidade inerente ao risco a estas drogas.

Quando ocorre recidiva viral, e a suspeita clínica é confirmada por teste de genotipagem, a primeira droga de escolha é o foscarnet. Também tem sido considerada uma opção terapêutica o cidofovir, embora possa causar resistência cruzada ao ganciclovir.

O foscarnet é um análogo de pirofosfato que se liga diretamente à DNA polimerase do CMV. Esta droga deve estar em altas concentrações dentro da célula para entrar em contato com a DNA polimerase viral e inibi-la. Quando a concentração da droga diminui, ela não se liga à DNA polimerase e a síntese de DNA viral recomeça<sup>30</sup>.

Recentemente, o consenso no tratamento da doença por CMV incentiva a associação empírica de foscarnet e ganciclovir somente em casos fatais, enquanto se espera para o estudo de mutação.

Outras drogas têm sido investigadas, mas com pouco ou nenhum dado pediátrico, entre elas o maribavir, a leflunomida e o eartesunato<sup>34</sup>.

O cidofovir somente deve ser utilizado em situações em que a genotipagem do vírus determina suscetibilidade a esta droga. A dose de tratamento de indução em pacientes com função renal normal, sem proteinúria, é de 5mg/kg em uma aplicação semanal por duas semanas, sendo mantido com 5mg/kg a cada duas semanas<sup>34</sup>.

Cidofovir assim como foscarnet são opções quando existe resistência ao ganciclovir<sup>35</sup>. No entanto, pacientes que precisam usar foscarnet podem apresentar lesão tubulointeresticial que é reversível por meio de hidratação correta, mas também já foi descrito que o foscarnet pode causar lesão glomerular irreversível, através da precipitação de cristais<sup>36</sup>.



Algumas drogas estão em fase experimental, como, por exemplo, o everolimus, que está em estudo fase II, não se tem conclusão sobre esta droga. Outros imunossuppressores com imunoglobulina humana, sirolimus também tem sido utilizados, mas, também experimentalmente, mais estudos clínicos são necessários para validar esse tipo de tratamento sobre sua eficácia e segurança<sup>34</sup>.

Outra droga que também tem sido utilizada de forma experimental é a leflumomida, porque impede a infecção por CMV, interferindo na replicação e montagem do vírion<sup>37</sup>.

Leflumomida é um inibidor da desidrogenase di-hidratada e possui ação imunomoduladora sobre a proliferação de linfócitos B e T, é uma droga imunossupressora utilizada para artrite reumatoide e também para tratar rejeição em transplante de órgão sólido. Alguns autores a têm relacionado à atividade anti-CMV. Esta droga age sobre o estágio de montagem do capsídeo viral, não sendo ativa durante a replicação viral. Foi utilizada pela primeira vez em quatro pacientes transplantados renais com CMV sintomático que não estavam respondendo ao tratamento com ganciclovir. Nenhum paciente demonstrou efeito colateral como alteração no nível de ciclosporina ou diminuição da função renal<sup>38</sup>. Uma série de casos tem demonstrado sucesso no tratamento de cepas resistentes de transplante de órgãos sólidos<sup>37,38</sup>.

Maribavir é um nucleosídeo benzimidazol que impede a síntese do DNA viral e saída nuclear do capsídeo, sendo utilizado na prevenção e tratamento de infecções por CMV e em CMV resistente ao ganciclovir, cidofovir e foscarnet. Mas o uso clínico foi descontinuado com base na eficácia<sup>39</sup>.

A eficácia da droga é motivo de debate na literatura. No entanto, um estudo demonstra sua capacidade de responder às cepas resistentes. Esta droga foi utilizada em casos selecionados de resistência como terapia de resgate<sup>40,41</sup>.

O sirolimus tem uma potente atividade imunossupressora, sendo que seu mecanismo de ação é diferente dos inibidores de calcineurina (ICN), age por meio da redução da ativação das células T no ciclo celular, pela inibição do sinal de transdução induzida por citocinas, resultando na supressão da proliferação celular dependente de IL-2, através do bloqueio da ação do mTOR, impedindo a proliferação de linfócitos T e B. Assim, pode interferir de alguma maneira na infecção e replicação do CMV. Johnson *et al*<sup>42</sup> observaram que o CMV é regulado pela fosfatidilinositol 3-cinase (PI3-K), pois o sirolimus inibe a p70S6K, um produto da PI3-K que é ativado durante a infecção pelo CMV e, o mais importante, que este bloqueio inibe a replicação do CMV.

Alguns trabalhos têm relacionado o uso de sirolimus à menor incidência de infecção por CMV nestes pacientes. Em pacientes transplantados de fígado recebendo sirolimus como imunossupressão primária foi descrita baixa incidência de doença por CMV<sup>43</sup>. Outro trabalho, realizado pelo nosso grupo também demonstrou que pacientes transplantados renais que usaram sirolimus tiveram incidência menor de infecção por CMV<sup>44</sup>.

Com base no achado de que o sirolimus diminuía a carga viral em pacientes transplantados renais que usaram antilinfocitários<sup>44</sup> foi mudada sua imunossupressão em nove pacientes com resistência ao ganciclovir comprovada por teste de genotipagem da UL97, continuando com sua terapia. Neste estudo, foi observado que a carga viral diminuiu em 88,9% dos pacientes, sugerindo que o uso de sirolimus combinado com ganciclovir pode ser útil em pacientes com mutações que conferem resistência ao ganciclovir<sup>45</sup>.

Uma droga utilizada para tratamento de malária, o artemunato, descobriu ser um potente inibidor *in vitro* e *in vivo* da replicação do CMV. Não se sabe ainda qual é seu mecanismo exato de ação, mas parece ser diferente do mecanismo das atuais drogas no mercado. Esta droga está em fase III de estudo clínico e vem sendo considerada uma opção para tratamento de cepas resistentes ao ganciclovir<sup>40</sup>.

## CONCLUSÕES

Em suma, os ensaios genotípicos (RFLP, PCR em tempo real e sequenciamento) são os procedimentos mais práticos na identificação das mutações associadas à resistência do CMV ao ganciclovir, tendo como vantagens a possibilidade do reconhecimento exato do ponto de mutação e a precocidade no diagnóstico, considerando que a alteração genotípica acontece mais precocemente do que a fenotípica. Estes ensaios podem ser diretamente aplicados a amostras de fluidos clínicos onde houver DNA do CMV suficiente (por exemplo, plasma, liquor, urina, saliva) ou isolados de cultura. Além disso, as análises genotípicas podem ser concluídas em poucos dias, favorecendo o uso em decisões terapêuticas. Apesar de constituírem ensaios possíveis em diversos laboratórios de biologia molecular, são testes onerosos e não fornecem resultados quantitativos (por exemplo, para indicar se a mutação está presente em, por exemplo, 25 ou 90% da população viral). Talvez a maior dificuldade esteja na interpretação dos resultados, uma vez que, aleatoriamente, mutações irrelevantes podem ser detectadas. Portanto, é necessária capacitação técnica e familiaridade com as possibilidades de mutações específicas, bem como as correlações fenotípicas associadas.

Em relação ao tratamento, até o momento o ganciclovir é a principal droga de escolha para o tratamento da doença por CMV. Mais estudos são necessários para que sejam descobertas novas formas de inibição da replicação viral, sem aumentar a resistência ao ganciclovir e a resistência cruzada com outros antivirais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lake KD. Management of drug interactions with cyclosporine. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 110S-118S.
2. Paya C, Humar A, Dominguez E *et al*. Efficacy and safety of valganciclovir vs oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 611-620.
3. Product Information: CellCept®, mucophenolate mofetil. Roche Laboratories Inc., Nutley, NJ, (PI revised 12/2000).

4. Reischig T, Jindra P, Mares J *et al.* Valacyclovir for cytomegalovirus prophylaxis reduces the risk of acute renal rejection. *Transplantation* 2005; 79: 317-324.
5. Erice A. Resistance of human cytomegalovirus to antiviral drugs. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 286-297.
6. Chou S, Erice A, Jordan MC *et al.* Analysis of the UL97 phosphotransferase coding sequence in clinical cytomegalovirus isolates and identification of mutation conferring ganciclovir resistance. *J Infect Dis* 1995; 171: 576-583.
7. Drew WL. Cytomegalovirus resistance testing: pitfalls and problems for the clinician. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 733-736.
8. Boivin G, Goyette N, Gilbert C, Covington E. Analysis of cytomegalovirus DNA polymerase (UL54) mutations in solid organ transplant patients receiving valganciclovir or ganciclovir prophylaxis. *J Med Virol* 2005; 77: 425-429.
9. Mousavi-Jazi M, Hokeberg I, Schloss L *et al.* Sequence analysis of UL54 and UL97 genes and evaluation of antiviral susceptibility of human cytomegalovirus isolates obtained from kidney allograft recipients before and after treatment. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 195-202.
10. Boivin G, Chou S, Quirk MR *et al.* Detection of ganciclovir resistance mutations and quantitation of cytomegalovirus (CMV) DNA in leukocytes of patients with fatal disseminated CMV disease. *J Infect Dis* 1996; 173: 523-528.
11. Boivin G, Gilbert C, Morissette M *et al.* A case of ganciclovir-resistant cytomegalovirus (CMV) retinitis in a patient with AIDS: longitudinal molecular analysis of the CMV viral load and viral mutations in blood compartments. *AIDS* 1997; 11: 867-873.
12. Hantz S, Michel D, Fillet AM *et al.* Early selection of a new UL97 mutant with a severe defect of ganciclovir phosphorylation after valganciclovir prophylaxis and short-term ganciclovir therapy in a renal transplant recipient. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1580-1583.
13. Zhou L, Fan J, Zheng SS, Ma WH. Prevalence of human cytomegalovirus UL97 D605E mutation in transplant recipients in China. *Transplant Proc* 2006; 38: 2926-2928.
14. Hantz S, Garnier-Geoffroy F, Mazon MC *et al.* Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2628-2640.
15. Chou S, Marousek G, Boivin G *et al.* Recombinant phenotyping of cytomegalovirus sequence variants detected after 200 or 100 days of valganciclovir prophylaxis. *Transplantation* 2010; 90: 1409-1413.
16. Alain S, Hantz S, Scieux C, *et al.* Detection of ganciclovir resistance after valganciclovir-prophylaxis in renal transplant recipients with active cytomegalovirus infection. *J Med Virol* 2004; 73: 566-573.
17. Nogueira E, Ozaki KS, Tomiyama H *et al.* The emergence of cytomegalovirus resistance to ganciclovir therapy in kidney transplant recipients. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 2031-2037.
18. Limaye AP. Antiviral resistance in cytomegalovirus: an emerging problem in organ transplant recipients. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 265-273.
19. Yeo AC, Chan KP, Kymarasinghe G, Yap HK. Rapid detection of codon 460 mutations in the UL97 gene of ganciclovir-resistant cytomegalovirus clinical isolates by real-time PCR using molecular beacons. *Mol Cell Probes* 2005; 19: 389-393.
20. Chou S, Meichsner CL. A nine-codon deletion mutation in the cytomegalovirus UL97 phosphotransferase gene confers resistance to ganciclovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 183-185.
21. Erice A, Gil-Roda C, Pérez JL *et al.* Antiviral susceptibilities and analysis of UL97 and DNA polymerase sequences of clinical cytomegalovirus isolates from immunocompromised patients. *J Infect Dis* 1997; 175: 1087-1072.
22. Baldanti F, Underwood MR, Stanat SC *et al.* Single amino acid changes in the DNA polymerase confer foscarnet resistance and slow-growth phenotype, while mutations in the UL97-encoded phosphotransferase confer ganciclovir resistance in three double-resistant human cytomegalovirus strains recovered from patients with AIDS. *J Virol* 1996; 70: 1390-1395.
23. www.ufpe.br/biolmol/aula7\_PCR-RAPD-aplicar.htm
24. van der Velden V H J, Hochhaus A, Cazzaniga G *et al.* Detection of minimal residual disease in hematologic malignancies by real-time quantitative PCR: principles, approaches, and laboratory aspects. *Leukemia* 2003; 17: 1013-1034.
25. Liu JB, Zhang Z. Development of SYBR Green I-based real-time PCR assay for detection of drug resistance mutations in cytomegalovirus. *J Virol Methods* 2008; 149(1): 129-135.
26. Göhring K, Mikeler E, Jahn G, Hamprecht K. Rapid simultaneous detection by real-time PCR of cytomegalovirus UL97 mutations in codon 460 and 520 conferring ganciclovir resistance. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4541-4544.
27. Lurain NS, Weinberg A, Crumpacker CS, Chou S. Sequencing of cytomegalovirus UL97 gene for genotypic antiviral resistance testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2775-2780.
28. Stenberg, R M, Thomsen DR, Stinski MF. Structural analysis of the major immediate early gene of human cytomegalovirus. *J Virol* 1984; 49: 190-199.
29. Landry ML, Ferguson D. Reduced ability to culture cytomegalovirus from peripheral blood leukocytes isolated by direct erythrocyte lysis. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3906.
30. Balfour HH. Antiviral drugs. *N Eng J Med* 1999; 340: 1255-1268.
31. Kalpoe JS, Schippers EF, Eling Y *et al.* Similar reduction of cytomegalovirus DNA load by oral valganciclovir and intravenous ganciclovir on pre-emptive therapy after renal and renal-pancreas transplantation. *Antivir Ther* 2005; 10: 119-123.
32. Boivin, G, Goyette N, Gilbert C, Covington E. Absence of cytomegalovirus-resistance mutations after valganciclovir prophylaxis, in a prospective multicenter study of solid-organ transplant recipients. *J Infect Dis* 2004; 189: 1615-1618.
33. Martin, M, Goyette N, Ives J *et al.* Incidence and characterization of cytomegalovirus resistance mutations among pediatric solid organ transplant patients who received valganciclovir prophylaxis. *J Clin Virol* 2010; 47: 321-324.
34. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM *et al.* International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 779-795.
35. Chou SW. Cytomegalovirus drug resistance and clinical implications. *Transpl Infect Dis* 2001; 3(Suppl 2): 20-24.
36. Justrabo E, Zanetta G, Martin L *et al.* Irreversible glomerular lesions induced by crystal precipitation in a renal transplant after foscarnet therapy for cytomegalovirus infection. *Histopathology* 1999; 34: 365-369.
37. John GT, Manivannan J, Chandy S *et al.* Leftunomide therapy for cytomegalovirus disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 2004; 77: 1460-1461.
38. Avery RK, Mossad SB, Poggio E *et al.* Utility of leftunomide in the treatment of complex cytomegalovirus syndromes. *Transplantation* 2010; 90: 419-426.
39. Vella J, Bennett WM, Brennan DC. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients in *Uptodate* (www.clinicaltrials.gov), ed. Murphy B. 2011.
40. Prichard MN, Kern ER. The search for new therapies for human cytomegalovirus infections. *Virus Res* 2011; 157: 212-221.
41. Avery RK, Marty FM, Strasfeld L *et al.* Oral maribavir for treatment of refractory or resistant cytomegalovirus infections in transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 489-496.
42. Johnson RA, Wang X, Ma XL *et al.* Human cytomegalovirus up-regulates the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) pathway: inhibition of PI3-K activity inhibits viral replication and virus-induced signaling. *J Virol* 2001; 75: 6022-6032.
43. Trotter JF, Wallack A, Steinberg T. Low incidence of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients receiving sirolimus primary immunosuppression with 3-day corticosteroid taper. *Transpl Infect Dis* 2003; 5: 174-180.
44. Ozaki KS, Camara NO, Galante NZ *et al.* Decreased cytomegalovirus infection after antilymphocyte therapy in sirolimus-treated renal transplant patients. *Int Immunopharmacol* 2005; 5: 103-106.
45. Ozaki KS, Camara NO, Nogueira E *et al.* The use of sirolimus in ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2007; 21: 675-680.

# ÍNDICE REMISSIVO

- A**
- Acesso vascular permanente 498, 516-530
- Acetazolamida 283
- Acetil-CoA 153
- Aciclovir 131
- Ácido acetilsalicílico 542
- Ácido fólico 29
- Ácido retinoico 96
- Acidose hiperclorêmica 236, 271
- Acidose metabólica e doença renal crônica 379
- Acidose tubular tipo IV 379
- Ácidos graxos 153-155
- Ácidos graxos tipo L 422
- Ácido tiobarbitúrico 395
- Ácido úrico 249
- ACT (água corporal total) 72-75
- ACTH 242, 243
- Actina ( $\alpha$ -actina) 105, 297, 369
- Activina 93, 98
- ADA (atividade da adenosina desaminase) 200
- Adenosina 114, 307
- Adequação em diálise peritoneal automática 479-482
- ADHERE 330-333
- ADH (hormônio antidiurético), ver HAD 146
- Adipocinas nas doenças renais 77-87
- Adiponectina 78, 80, 82, 84-86
- Adipsina 78
- ADP (adenosina trifosfato) 361, 363, 366, 462
- ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) 420, 602, 640,
- AEC (água extracelular) 71-74
- Aedes aegypti* 228
- Aedes albopictus* 228
- AGE (*Advanced Glycosylation End products*) 105
- Agnesia renal 297, 320, 321
- Agnesia renal unilateral 297
- AGL (ácidos graxos livres) 153, 154
- Água ultrapura 496
- AHA (*American Heart Association*) 655
- AIC (água intracelular) 71, 74, 75
- AICAR (*5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside*) 154
- Aids 105, 197
- AINEs (anti-inflamatórios não esteroides) 30, 164, 275, 282, 283, 598, 644, 681, 684, 690
- AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) 420, 447, 602, 603, 612, 613, 619, 620
- Alça de Henle 127, 131, 146, 149, 175, 259, 307, 309, 331, 441
- Aldosterona 122, 123, 224, 666, 705, 706
- Alentuzumabe 207
- Alfametildopa 658, 659
- $\alpha$ -SMA (actina de músculo liso) 369, 385, 388, 433, 434
- ALG (globulina antinfocítica) 207
- Algoritmo proposto por Hedayati *et al* 43
- Alisquireno 252, 343, 344, 658, 659
- ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) 657
- Alopurinol 218, 283, 464
- Alterações anatômicas da gravidez 247
- Alterações funcionais da gravidez 247, 248
- Amastigota 220, 221
- American College of Cardiology* 334
- American College of Rheumatology* 33, 695
- American College of Surgeons* 183
- American Heart Association* 334
- Amicacina 209, 210
- Amiloide AA 374, 377
- Amiloide AL 374, 375
- Amiloidose 15, 259, 271
- Amilorida 263, 288, 289, 658, 659
- Aminoglicosídeos 423, 443, 641
- Amitriptilina 45, 266, 458
- Amoxicilina 676
- Análise por RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphic*) 713, 714, 716
- ANCA (anticorpos anticitoplasma de neutrófilos) 105, 108, 114, 161, 162, 169, 249, 287, 288, 289, 432
- Anemia falciforme 274-284, 297
- Anfotericina B 131, 149, 217, 218, 423, 616
- Angiomiolipoma 178



- Angiotensina II 307, 315-317, 341, 422, 429, 600, 653
- Angina pectoris* 148
- Angiotensina II 122, 123, 705, 706
- Anlodipino 658, 659
- ANP (pept[ódio natriurético atrial] 139, 180
- Antagonista de canais de cálcio 539
- Anticorpo anti-CD20 301
- Anticorpos antidescarboxilase ácida glutâmica 91
- Anticorpos anti-insulina 91
- Anticorpos antitirosina fosfatase 91
- Anti-HBc 287
- Anti-HBs 287
- Anti-inflamatórios não hormonais (AINES) 30, 164, 275, 282, 283, 598, 644, 681, 684, 690
- Anti-LAM 200
- Antimoniais pentavalentes 217
- Antitrombina III 361
- Antonio Barros de Ulhôa Cintra 4, 5, 7
- AOS (apneia obstrutiva do sono) 510-514, 663-668
- Apelina 78
- APD (diálise peritoneal automática) 533, 534
- Apneia do sono em hemodiálise 510-514, 663-668
- Apneia obstrutiva do sono (AOS) 546, 547, 549-552
- APO-1 316
- AQDI (Iniciativa de Qualidade de Diálise Aguda) 439
- Aquaporina 111
- Área sob a curva (AUC) 413, 600
- Arginina 363, 429
- Arterite de Takayasu 518
- Artrite reumatoide 78
- Árvore em brotamento 209
- Aspirina® 364
- AST (aspartato aminotransferase) 198, 199
- Atenolol 658, 659
- ATG (globulina antitímocítica) 200
- ATP (adenosina trifosfato) 583
- AVC (acidente vascular cerebral) 365, 368, 550-552
- AVP (vasopressina) 333, 337
- Azatioprina 207, 252, 253, 698, 699
- Azitromicina 218
- B**
- BAAR (bacilos ácool-ácido resistentes) 200, 201, 205, 208
- Bacteroides* 85
- Bardoxolone 344
- BCG (bacilo de Calmette-Guérin) 199, 200, 206
- Benazepril 658
- Benzeno 257
- Benzodiazepínico 683
- Benzonidazol 221, 226
- Best Kidney* 421
- Betabloqueador 539, 658
- $\beta_2$ -microglobulina 258, 280, 342, 375, 380, 491, 494, 598, 616
- Bevacizumabe 113
- Bia (bioimpedância) 69-75
- Bicunina 453
- Bifidobacterium* 85
- Bifosfonato 579, 580
- Bioimpedância (Bia) em diálise 69-75
- Biópsia ganglionar 200
- Biópsia renal 7-8, 159-166, 184, 249, 288, 348, 350
- Bloqueador do canal de cálcio 615
- Bloqueador do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II, ver BRA
- BMP (*bone morphogenetic protein*) 320
- BNP (peptídeo natriurético cerebral) 71, 73, 74, 180, 329, 332, 335-337, 512
- Bosentana 281, 283
- Bortezomibe 260
- BRA (bloqueador do recerptos AT<sub>1</sub> da angiotensina II) 15, 113, 123, 252, 283, 301, 328, 331, 334-336, 340, 341, 343, 423, 437, 448, 481, 482, 533, 539, 599, 600, 639, 659, 660, 666, 689, 706, 707
- Bradicinina 224
- BRAHD (bilateral renal agenesis-hipoplasia displasia) 320
- Buffos* 704
- Bufadienolídio 703, 704
- Bumetanida 658, 666
- C**
- Ca<sup>++</sup>-ATPase 310
- CAC (cálcio da artéria coronária) 608, 630
- Cadeia leve (gama e *kappa*) 257
- Cadeia pesada (MGADE) 257
- Caderina 369, 385, 434
- Câimbras 262-266
- da hemodiálise 265
- do calor 265
- dos atletas 265
- hipocalemia 262-266
- induzidas por drogas 265
- musculares ordinárias 265
- tratamento 266
- verdadeiras 264-265
- CAKUT (anomalias congênitas renais e do trato urinário) 600
- Calazar 213
- Calcidiol 359, 558
- Calcifilaxia 375
- Calcineurina 130, 690, 716
- Calcitonina 580
- Calcitriol 359, 542, 558-580
- Camundongo Balb 223
- Camundongo *knock-out* 80
- Camundongo NOD (*non-obese diabetic*) 91, 92, 95-97
- Canais de Gardo 281, 282
- Canal TRPM6 145-147, 149, 151
- Canal TRPM7 145, 146, 151
- Canamicina 204
- CAPD (diálise peritoneal automática contínua) 479-481, 513, 533, 534
- Capreomicina 204
- Cápsula de Bowman 104, 319, 426
- Captopril 226, 658
- Carcinoma medular 275
- Cardenólídeo 703, 704
- Carga de glicose em diálise peritoneal 532-536
- Carnitina 265
- Carvedilol 658
- Caspase 386
- Catecolamina 131
- Catepsina 113
- Cateter de longa permanência 517
- Cateter de Swan-Ganz 180
- Cateter duplo J 370
- CD3+ 427
- CD4+ 83, 86, 91, 92, 97, 98, 112, 197, 204, 384, 427, 583-586,
- CD8+ 86, 91, 97, 98, 384, 587
- CD10 427
- CD14 95, 141
- CD19 427
- CD20 301
- CD24+ 112
- CD25+ 91
- CD30 583, 584
- CD34+ 95, 110, 310, 385
- CD38- 95, 97
- CD40L 586
- CD44 95, 108
- CD45 95
- CD68+ 91
- CD69 97
- CD73 95
- CD90 95
- CD105 95

- CD133+ 95, 112  
 CEC (circulação extracorporeal) 642  
 Cefalexina 675, 676  
 Cefpodoxima proxetil 674  
 Células B 95-98, 111, 293, 375, 700  
 Células  $\beta$ -funcionais 93, 96  
 Células de Kupffer 238, 566  
 Células dendríticas 98  
 Células epiteliais parietais (PEC) e glomerulonefrites 102-114  
 Células NK (*natural killer*) 82, 83, 95, 96, 111, 207, 293  
 Células T 95-97, 111, 293, 341, 577, 583, 690, 691, 700, 716  
 Células T ativadas 271  
 Células T auxiliaadoras 197  
 Células T *helper* 201, 301  
 Células Tregs (T reguladoras) 91, 95-98, 585, 596  
 Células tronco 400  
 Células tronco do funículo umbilical (UC-SCs) 95, 96  
 Células tronco e *diabetes mellitus* tipo I 91-99  
 Células tronco embrionárias 93-94  
 Células tronco hematopoiéticas (HSCs) 95  
 Células tronco mesenquimais (MSCs) 96-97, 293, 294  
 Células tronco pluripotentes induzidas (*induced pluripotent stem cells* – iPSC) 93-95  
 Ceruloplasmina 105  
 CESD (*Center for Epidemiologic Studies Depression*) 40-42, 473  
 Cetoconazol 218  
 Chá de quebra pedra 461-465  
 Chagas, doença de 220-226  
 Channelopathies 263  
*Chlamydia pneumoniae* 626  
 CH50 249  
 Ciclofosfamida 107-110, 252, 253, 260, 616, 690, 695, 697-700  
 Ciclofovir 715  
 Ciclopamina 93  
 Ciclosporina A 113, 129, 131, 147, 166, 207, 252, 253, 577, 578, 690-693, 699, 700  
 CID-10 40  
 Cilazapril 659  
 Cinacalcete 580  
 Ciprofloxacino 674, 675  
 Circuito extracorporeal 498  
 Circulação extracorporeal 131, 440-442, 444, 446  
 Cirurgia bariátrica 131  
 Cirurgia cardíaca e LRA 439-447  
 Cisplatina 131, 149, 386, 616, 641  
 Cistatina C 248, 277, 422, 443, 604, 619, 644, 681  
 Cistinose 599  
 Cistite hemorrágica 690  
 Citalopram 43  
 Citomegalovírus (CMV) 109, 204, 711-716  
 Citocinas inflamatórias 16  
 Citocromo P450 271  
 Citosol 153  
 Citrato 456, 461, 462  
 Classificação das células-tronco 92  
 Classificação de Borniak 177, 190  
 Classificação de Columbia 298, 348, 351, 352  
 Claudina 127, 146  
 CLCNS (canais de cloro nº 5) 456  
*Clearance*  
   de água livre 139  
   de cistatina 248  
   de CrEDTA (ácido etilenodiaminotetra-acético) 56, 563, 681  
   de creatinina 54, 55, 155, 238, 240, 248, 276, 280, 365, 414, 620, 640, 641, 643, 644, 666, 691, 692  
   de inulina 138, 248, 681  
   de io-hexol 681  
   de iotalamato 681  
   de magnésio 134  
   de moléculas médias 507  
   de <sup>51</sup>Cr-EDTA 56, 563, 681  
   de DTPA (ácido dietileno-triaminopentacético) 370, 644  
   de vancomicina 415, 416, 417  
 Clofibrato 265  
 Clomipramina 43  
 Clonidina 658  
 Clopamina 443  
 Clopidogrel 364, 365  
 Cloramina 496  
 Cloreto de amônio 216  
 Cloroquina 113, 261  
 Clortalidona 658  
 CMV (citomegalovírus) 109, 204, 711-716  
 Coagulação e uremia 361-366  
 Cockcroft-Gault 329, 330, 421, 563, 681  
 Coeficiente *sieving* S 491  
 Colágeno  
   I 293, 368, 385, 400, 579  
   II 368  
   III 368  
   IV 105, 293, 368, 385  
   VIII 80  
   X 80  
 Colchicina 107  
 Colesterol 351, 352  
 Coluna de Bertin 190  
 Complexo  $\alpha$ - $\beta$ -distinglicano 270  
 Complexo primário 205  
 Comportamento A 58  
 Contratura 264  
 Controle de peso corporal 654  
*Coping* 33, 474-476, 572  
 Corticodependência 691, 692  
 Corticorresistência 691-693  
 Corticosteroide 15, 252, 458, 684, 690, 691, 700  
 Cortisol 242, 252  
 CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) 138, 512, 513, 552, 666-668  
 Creatinacinaze-MB (CKMB) 221  
 Creatinina e função renal 53-57  
 Creatinina fosfocinase 229  
 Crescimento após transplante renal 632-636  
 Cristais de oxalato de 85  
 Cristais inibidores e promotores da cristalização 455  
 Critério RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End*) 439, 440, 442, 446, 447  
 Critérios diagnósticos de depressão (DMS-IV) 40, 41  
*Cross-talk* pulmão e rim 136, 142  
 CRRT (terapias renais substitutivas contínuas) 421, 623  
 CTGF (fator de crescimento do tecido conjuntivo) 105  
 CTI (centro de terapia intensiva) 22  
 C1q 80, 279  
 C3 229, 231, 249, 279, 298, 374, 381  
 C4 207, 229, 249  
 C5b-9 381  
 Curva de Frank-Starling 235  
   J 653  
   ROC 541  
 Curvas de Kaplan-Meier 351  
**D**  
*Danish Terminal Uremia Registry* ... 469  
 DAOP (doença arterial obstrutiva periférica) 331  
 DCV (doença cardiovascular) 393  
 Décio de Oliveira Penna 5, 8  
 Decitabina 281, 282  
 Deficiência de vitamina D 131, 133  
 Dengue e doença renal crônica 228-232  
 Depressão em hemodiálise crônica 546-554

- Desferroxamina 282  
 Desmopressina 283, 362, 363  
 Desmossomo 105  
 Determinação do peso seco 18, 181  
 Dexametasona 260  
 DEXA (raios X de dupla energia) 70  
 DGF (*delayed graft function*) 387  
 Diabetes  
   autoimune tipo I 91-99  
   insipidus 275, 363, 616  
   mellitus 59, 73, 81, 82, 85, 121, 130, 131, 147, 151, 160, 165, 216, 229, 266, 289, 298, 305, 306, 310, 340, 370, 379, 331, 336, 373, 383, 392, 420, 421, 435, 437, 456, 458, 557, 576, 580, 592, 599, 626, 635  
 Diacilglicerol 427  
 Dialisato ultrapuro 497  
 Diálise  
   extracorporal 490-494  
   peritoneal automática, adequação 479-482  
   peritoneal e carga de glicose 532-536  
   peritoneal, vantagens da 464-476  
 Diatrizoato 307  
 Difenidramina 264  
 Difusão *vs.* convecção 490-494  
*Digitalis* 704  
 Digoxina 131  
 Diltiazem 658  
 Disfunção podocitária 84  
 Displasia renal 297, 321  
 Distonias 264  
 Distúrbios hidreletrolíticos 265  
 Diuréticos 464, 658  
 Doador vivo para transplante renal 590-593  
 Dobutamina 334  
 Doença  
   cardíaca cianótica congênita 297  
   cardiovascular (DCV) 551  
   e DRC 606-609, 625-630  
   cística do rim 322  
   de Addison 265  
   de Behçet 374  
   de Chagas e o rim 220-226, 571  
   de Creutzfeld-Jakob 375  
   de Crohn 95, 374  
   de Huntington 94  
   de Kyrle 373  
   de Parkinson 94, 266  
   de Still 374  
   de Virchow 374  
   de Whipple 374  
   do neurônio motor inferior 265  
   falciforme 274-284  
   policística do adulto 178, 322  
   policística infantil 322  
   renal crônica e dengue 228-232  
   renal crônica e obesidade 626  
 Dopamina 334, 551  
 Doppler 10, 29, 174, 185, 189-193, 236, 249, 519, 520, 521, 522, 528-530, 643  
 DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) 41-42, 473, 475, 502  
 Doxazosina ..... 658  
 DPA (diálise peritoneal automática) 337  
 DPCC (diálise peritoneal contínua cíclica) 481  
 DPIN (diálise peritoneal intermitente noturna) 480  
 DRC (doença renal crônica) 26-32, 50, 60, 78, 85, 161, 163, 164, 175, 188, 191, 260, 279, 289, 314, 328-330, 336, 337, 340-344, 361-365, 379, 381, 383-389, 398, 399, 401, 403, 405-409, 413, 479, 505, 506, 511, 513, 514, 547-549, 553, 557-559, 602, 604, 704, 706-709  
 DRCA (doença renal crônica avançada) 372-378,  
 DRCD (doença renal crônica dialítica) 537-540  
 DRC  
   e depressão 40-45  
   e doença cardiovascular 606, 609, 625-630  
   e exercício 392-396  
   e gravidez 357-360  
   e lesão renal aguda 420-424  
   e qualidade de vida 472-476  
   e tuberculose 197-202  
   prevenção 597-600  
 DRCT ou ESRD (doença renal crônica terminal) 109, 110, 113, 137, 197, 299, 323, 367, 393, 516, 519, 546-550, 564, 597, 689  
*Drug-holidays* (duas doses consecutivas) 568  
 DSM-IV (manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais) 548, 552  
 DTPA (ácido dietileno-triaminopentacético) 370, 644  
*Ductus arteriosus* 641, 645  
**E**  
 EAE (*experimental autoimmune encephalomyelitis*) 80  
 EBV (vírus Epstein-Barr) 204  
 ECA (enzima conversora da angiotensina) 224, 706  
 Eclâmpsia 113, 133  
 Edmundo Vasconcelos 6, 7  
 EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) 56, 563, 681  
 EEG (eletroencefalograma) 546  
 EGF (fator de crescimento epitelial ou epidérmico) 96, 105, 129, 130, 147, 426, 431, 437, 462  
 Eixo Th17 e o transplante renal 582-588  
 ELISPOT 583  
 EMD (esclerose mesangial difusa) 269  
 Emílio Mattar 4, 5, 9  
 Emil Sabbaga 7  
 Enalapril 658, 659  
 Enantaldeído-furaldeído 266  
 Encefalomielite 78  
 Endotelina 280, 307, 380, 381, 385  
 Enéas de Carvalho Aguiar 3  
 eNOS (sintaxe do óxido nítrico) 249  
 Epidemiologia reversa 501  
 Epigalocatequina 114  
 Epimastigota 220  
 Equação antropométrica de Watson 480  
 Equação de Henderson-Hasselbalch 136  
 Equação de Landis-Papperheimer 238  
 ERA-DATA (*European Renal Association European Dialysis and Transplantation Association*) 260  
 Eritropoietina (EPO) 225, 226, 281, 283, 362, 393, 426, 427, 432  
 ERO (Espécies Reativas de Oxigênio) 154, 315, 317  
 ESAT-6 (*Early Secretory Antigenic Target-6*) 200, 206  
 ESC (*embryonic stem cells*) 93-94  
 Escala de Karnofsky 61  
 Escala de sonolência 666  
*Escherichia coli* 673, 676-678  
 Escitalopran 43  
 Esclerose lateral amiotrófica 266  
 Escore  
   CHADS 365  
   de Maddrey 684  
   RACHS (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery) 445, 446, 447  
   Z 635  
 Espaço de Morrison 182  
 Espaço QT 43  
 Espiritualidade 472, 475  
   e religiosidade 15-20



- Espirinolactona 224, 226, 658, 659, 703 em hemodialisé 703-709
- Equação/fórmula de Schwartz 603, 613
- Esquema RIPE (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida, Etambutol) 201
- ESRD ou DRCT (*End-Stage Renal Disease*) 323
- Estenose da artéria renal 653
- Estenose do ureter 324
- Estradiol 17 $\beta$  114, 130
- Estreptomina 201
- Estudo
- ACT 309
  - ADEMEX (prospective randomized controlled trial) 480
  - ALMS (Aspreve Lupus Management Study) 699
  - ALTTITUDE (ALiskiren Trial Type 2 diabetes Using cardio-renal Disease Endpoints) 344
  - ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure) 332
  - ASCOT-BPLA 666
  - ASPEN 700
  - ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesion) 653
  - AVOID (Aliskiren in the Valuation of prOteinuria in Diabetes) 343
  - CALM (CANdesartan and Lisinopril Microalbuminuria) 341
  - CANUSA (Canada/USA – Peritoneal Dialysis Study Group) 480, 502
  - CAST (The Chronic Kidney Disease Antidepressant Sertraline Trial) 43
  - CASTEL (Cardiovascular Study in the Elderly) 636
  - CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial) 364
  - DOPPS, ver DOPPS
  - DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation Trial) 332
  - ELNT (Euro-Lupus Nephritis Trial) 698
  - ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Catheterization Effectiveness) 322, 323, 609, 628
  - o EuroBCM (Body Composition Monitor) 482
  - EWPHÉ (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly) 655
  - FHN (Frequent Hemodialysis Network) 507
  - HEMO (Reduction of Morbidity and Mortality among Hemodialysis Patients) 398, 473
  - HEP (Hypertension in the Elderly in Primary Care Trial) 656, 657
  - HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) 657
  - JATOS (Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly) 657
  - Joslin (Joslin Kidney Study) 340
  - LIFE (Losartan Intervention for Endpoint) 659
  - LUNAR 700
  - MAGIC 134
  - MASH 134
  - MRC (Medical Research Council Trial in Older Adults) 656, 657
  - NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies) 627, 632, 634, 635
  - ONLOAD 334
  - ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) 343
  - PERTECE 700
  - REMEDIAL II 309
  - SADHART (The Sertaline Antidepressant Heart Attach Randomized Trial) 43, 549
  - SALUD 15, 18-19
  - SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly) 656, 657
  - STOP -Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) 656, 657
  - Syst-EUR (Systolic Hypertension in Europe Trial) 656, 657
  - Syst-China (Systolic Hypertension in China) 656, 657
  - TONE (Trial of Nonpharmacological Intervention in Elderly) 654, 655
  - UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 340
  - UNLOAD 334
  - VALISH (Valsartan in Elderly Isolated Hypertension Study) 657
  - Etambutol 201, 210
  - Etionamida 201
  - Eurobacter* 678
  - Euryclides de Jesus Zerbini 4
  - Everolimus 207
  - Exedina 96
  - Exercício e hipertensão arterial 654, 655
  - Exercícios
    - aeróbicos 394-395
    - de força 395
    - e doença renal crônica 392-396
- F**
- Fácies de Potter 320
  - FA (fibrilação atrial) ... 364, 365
  - FAN (fator antinuclear) 249
  - FAST (*focus assessment sonography for trauma*) 179
  - Fator
    - de von Willebrand (FvW) 86, 361, 362, 363, 366
    - VII 361
    - VIII 363
    - IX 361
    - X 361
    - Xa 365
    - XI 361
    - XII 361
- FAV (fístula arteriovenosa) 364
  - FDA (*Food and Drug Administration*) 218, 364, 634
  - Febre familiar do Mediterrâneo 374
  - Febre hemorrágica do dengue (FHD) 228-232
  - Feedback* 77
  - Fenitoína 266
  - Fenômeno
    - Hexheimer 213
    - de Koebner 373
    - da Raynaud 518
- Ferritina 207, 282
  - FGF-23 (fator de crescimento do fibroblasto-23) 93, 105, 111, 320, 342, 400, 405, 406, 407, 408, 409, 576, 608, 626, 627
  - Fibrinogênio 362, 565
  - Fibronectina 105, 385
  - Fibrose
    - cística 131
    - intersticial 279, 351-352
    - nefrogênica sistêmica (FNS) 305-310
    - retroperitoneal 370, 426-437
- Firmicutes* 85
  - FK-506 216
  - Fluoroquinolona 201
  - Fluoxetina 43, 44
  - Folistatina 434
  - Fórmula de Cockcroft-Gault 329, 330, 421, 563, 681
  - Fórmula de Schwartz 603, 613
  - Foscarnet 711, 715
  - Fosfolipase C-1 269, 427
  - Fosfomicina 674, 676
  - FOXP3 584, 586
  - FP3 (fator placentário III) 362
  - Fração de excreção de magnésio (FE<sub>Mg</sub>) 132, 148, 216
  - Fração de excreção de sódio (FE<sub>Na</sub>) 643
  - FRP (fibrose retroperitoneal) 426-437

FRR (função renal residual) 469-470, 480-482  
FSP-1 (proteína específica do fibroblasto-1) 369  
Fundação da Sociedade Brasileira de Nefrologia 8-9  
Fundação da Sociedade Internacional de Nefrologia 9-11  
*Fungus Ball* 639  
Furosemida 149, 309, 658, 659, 666

## G

GABA 551  
Gabriel Richet 7, 8, 9, 10, 11  
Gadolínio 309, 310, 374, 422  
Gadopentano 309  
Gadoversatamido 309  
GAGS (glicosaminoglicanas) 461, 462  
Galactose 300  
Gambá 221  
Gamopatias monoclonais 257  
Ganciclovir, resistência à 711-716  
GDF-15 (fator de diferenciação do crescimento-15) 316  
GDNF (*Glial-Derived Neurotrophic Factor*) 320  
Gene PKHD1 27  
Genótipo tipo A 456  
Genótipo tipo B 456  
GESE,  
ver glomerulosclerose segmentar e focal  
recorrente 297-302  
tratamento 687-693  
GESITRA (*group for the study of infection in transplant recipients of the Spanish Society of Infectious disease*) 206  
GH (hormônio do crescimento) 380, 632-636  
Glicoproteína P 271  
Giemsa ou Leishman  
Glicoproteínas (GP) IIb/IIIa 361, 362, 363, 366  
Glomerulomegalia 83  
Glomerulonefrite  
crescêntica pauci-imune 289  
fibrilar 258  
HIV 103, 104, 106, 109, 110  
LES 107, 108, 113  
membranoproliferativa 103, 251, 278, 279  
membranosa 110, 113, 114, 250, 288, 289, 696  
por IgA 103, 104, 105, 109-111  
pós-estreptocócica 103, 106  
proliferativa difusa (classe IV) 33

proliferativa mesangial 240  
rapidamente progressiva 103, 106-109, 287, 288  
rapidamente progressiva anti-MBG 288  
Glomerulopatia na gravidez,  
tratamento 252-254  
Glomerulopatias em idosos 287-290  
Glomerulosclerose segmentar e focal 10, 26, 83, 84, 103, 105, 109-111, 113, 160, 161, 250, 269-271, 278, 279, 288, 289, 297-302, 347-354, 687-693, 696  
Glucagon 96, 146  
Glucantime® 214-217  
GMPc 363  
GNC (glomerulonefrite crônica) 155  
Granulomatose de Wegener 162, 432  
Granzina B 584  
Gravidez e glomerulopatias 247-254  
Grelina 633  
Guanosina 428, 715

## H

HAART 110  
HAD (hormônio antidiurético) 146, 238, 241, 243, 276, 330, 332, 333, 337, 442, 680, 684  
*Haemophilus influenzae* 282  
Hamster 217  
Hanseníase 215, 216  
*Hantavirus* spp. 232  
H<sup>+</sup>-ATPase 126, 216, 217  
HBsAg 287  
HBV (vírus da hepatite B) 204, 591  
HCV (vírus da hepatite C) 105, 204, 432, 591  
HDI (hemodiálise intermitente) 644, 645  
HDL-colesterol 59, 609, 627  
Helga Maria Mazzarolo Cruz 3, 5-7, 11  
Hélio Bernardes Silva 5  
Hematúria isolada 163  
Hemodiafiltração 493  
Hemodiálise intermitente 621, 622  
Hemodiálise longa noturna 505-509  
Hemofiltração e hemodiafiltração 495-498  
Hemoglobina  
A2 (HbA2) 280, 281  
fetal (HbF) 280, 282  
S (HbS) 275, 280-283  
Hensina 217  
Hepatite B 231, 350, 463, 537, 592, 600, 682  
Hepatite C 231, 350, 432, 564-566, 592, 682  
Hepcidina 81  
*Herniaria hirsuta* 463  
Heroína 297, 347  
HGF (fator de crescimento do hepatócito) 97, 111, 113, 388, 427, 429  
HIA (hipertensão intra-abdominal) 682  
Hidralazina 252, 658  
Hidroclorotiazida 658, 659  
Hidronefrose 176  
congenita 324  
Hidroxilureia 281, 282  
Hiperaldosteronismo primário 653, 666  
Hipercalcúria 461  
Hipercapnia 665  
Hiperfosfatemia 615  
Hiper magnesemia 133-134, 150-151  
Hiperossalúria primária 565  
Hiperparatireoidismo 458, 576-578, 627  
Hipertensão  
arterial no idoso 651-660  
do jaleco branco 652  
intra-abdominal 682  
maligna tardia 292  
ortostática (HO) 652  
sistólica isolada do idoso (HSI) 651, 660  
venosa e fistula arteriovenosa 527  
Hipertireoidismo 458, 653  
Hipertrofia  
prostática benigna 458  
ventricular esquerda e hemodiálise 537-543  
Hiperuricosúria 461  
Hipocalemia 264  
e câmbrias 262-266  
Hipofosfatemia 577, 578  
Hipoglicemia 264  
Hipogonadismo 576  
Hipomagnesemia 130-133, 145-151, 147-150, 264, 576  
Hiponatremia 614  
Hipoplasia oligomeganefrônica 320  
Hipoplasia renal 321  
Hipopneia por hora de sono (IAH) 510-513  
Hipotensão pós-prandial (HPP) 652  
Hipótese de Baker 27  
Hipotireoidismo 653  
HIV 35, 103, 104, 106, 109, 162, 197, 198, 204, 230, 237, 297, 347, 348, 350, 431, 463, 591, 592, 598, 600, 688  
HO-1 (molécula protetora de hemeoxigenase) 386-388

- HOMA (*homeostasis model assesment of insulin resistance*) 402
- Homocisteína 630
- Homocisteinemia 114
- HSP (Hospital São Paulo) 24
- HSPE (Hospital do Servidor Público Estadual) 24
- HTLV-I 591
- HTLV-II 591
- HVE (hipertrofia ventricular esquerda) 59, 60, 62, 183, 608, 626, 627, 628-630, 704-708
- Hypertension detection follow-up program* 58
- I**
- IAH (hipopneia por horas de sono) 510, 513, 551, 552, 663, 664, 667
- ICAM (*intercellular adhesion molecules*) 79, 80, 586
- Icodestrina 533, 535
- Idoleamina
- IDF (*International Diabetes Federation*) 402
- IDH (índice de desenvolvimento humano) 22
- Idoleamina 97
- IDRM (intradermorreação de Montenegro) 214
- IECA (inibidor da enzima conversora da angiotensina) 252, 283, 301, 328, 331, 334-337, 340, 341-343, 381, 388, 423, 428, 437, 443, 481, 533, 539, 541, 542, 598-600, 639, 642, 657, 659, 660, 666, 667, 689, 706, 708
- IFN-gama (interferon-gama) 79, 91, 92, 198-201, 204, 207, 224, 232, 427, 583-587
- Ifosfamida 616, 641
- IgA 83, 84, 279, 677
- IgG 83, 231, 239, 279, 374, 677
- IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) 371, 385, 426, 632-636
- IgM 83, 257, 279, 298
- IGRAS 199, 200, 206
- IIFE (Índice Internacional da Função Erétil) 473, 474
- IL-1 (interleucina-1) 77, 136, 207, 242, 243, 335, 384, 633
- IL-1 $\beta$  (interleucina-1 $\beta$ ) 81, 91, 92, 232, 234, 585, 586
- IL-2 (interleucina-2) 207, 232, 242, 585, 690, 716
- IL-3 (interleucina-3) 207, 427
- IL-4 (interleucina-4) 80, 207, 427, 584, 585
- IL-5 (interleucina-5) 207, 584
- IL-6 (interleucina-6) 80-82, 85, 86, 87, 140, 207, 232, 242, 259, 335, 373, 380, 393, 485, 584-587, 633, 688
- IL-8 (interleucina-8) 140, 232, 234, 259, 586
- IL-10 (interleucina-10) 77, 80, 97, 384, 585
- IL-12 (interleucina-12) 90, 198, 205, 427
- IL-13 (interleucina-13) 83, 427, 585
- IL-17 (interleucina 17) 585-587
- IL-18 (interleucina-18) 79, 81, 82, 315, 316, 422, 442, 604
- IL-22 (interleucina 22) 585
- IL-23 (interleucina 23) 585
- IL-25 (interleucina 25) 585, 586
- IMA (índice de massa ventricular esquerda) 542
- IMC (índice de massa corporal) 315, 364, 395, 398, 401, 402, 403, 500-503, 510, 511, 592, 593, 597, 598, 664, 708
- Imiquimod 218
- Imipramina 43
- ImmuKnow 583
- Imunoprofilaxia de infecção do trato urinário 677, 678
- Imunoprofilaxia oral 677
- IMVE (índice de massa ventricular esquerda) 61
- Índice PIM II (*Pediatric Index of Mortality II*) 446
- Índice PRISM (*Pediatric Index of Mortality*) 446
- Indometacina 276, 616
- Infecção do trato urinário (ITU) 29, 599, 600, 673-679
- Influência sociocultural em pacientes nefrológicos 15
- Inibidor da renina 301
- Inibidores da calcineurina 130, 690, 716
- Inibidores da histona disacetilase (HDAC) 282
- Insuficiência hepática 680
- Insuficiência renal crônica e dengue 228-232
- Insulina 87, 93, 96, 98, 264, 315, 316, 380
- Integrina 113, 297, 300, 347
- Interferon-a 297, 347
- Interferon-g, ver IFN-gama
- International Ascites Club* 681
- Inventário de Depressão de Beck (BDI) 40, 41, 44, 45, 473, 548, 549
- Inventário de sintomas de estresse para adultos de Lipp (ISSL) 572
- Iodinaxol 307
- Io-hexol 307, 681
- Ioga 654
- Iopamidol 307
- Totalamato 307
- Iotrolan 307, 308
- Ioversol 307
- Ioxaglate 307
- Ioxitalamato 307
- Isovue 307
- ISKDC (*International Study of Kidney Diseases in Chidhood*) 271
- Isoniazida 201, 204, 205, 206, 208, 210
- Israel Nussenzevig 7, 8, 9
- ISRNM (Sociedade Internacional de Metabolismo e Nutrição Renal) 633
- J**
- JAK (Janus Kinase) 634
- Jean Cottet 10
- Jean Hamburger 7, 8, 9, 10
- Jean Piaget 49
- Jenner Cruz 5, 9
- José Barros Magaldi 7, 9
- José Geraldo de Campos Freire 8
- JUP (junção ureteropielica) 369, 370
- JUV (junção ureterovesical) 367, 370
- K**
- K 12, 705
- KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) 558, 559, 636
- K/DOQI (*Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative*) 42, 168, 193, 492, 517, 520, 530, 609, 629
- KDQOL (*Kidney Disease and Quality of Life*) 473
- Kidney Disease Quality of Life* 61
- KIM-1 (*Kidney Injury Molecule-1*) 315, 342, 422, 442, 604, 613, 619
- Klebsiella pneumoniae* 673, 676
- Klotho* 342
- no envelhecimento 398-403
- Kt/V 62, 63, 416, 474, 475, 479-481, 492, 494, 507, 533, 539
- L**
- Labetalol 252
- Lactobacillus* 85, 677
- Lama do Mississipe 414
- Laminina 105
- L-arginina 283, 363



- LDH (desidrogenase láctica) 249  
 LDL-colesterol 59, 148, 534, 609, 627, 690  
 Lecitina aminotransferase (LCAT) 609  
 LECO (litotripsia extracorporeal por ondas de choque) 370  
 Leflunomida 716  
 Lei de Fick 490  
*Leishmania braziliensis* 217  
*Leishmania donovani chagasi* 237  
 Leishmaniose tegumentar americana e o rim 213-218  
 Leishmaniose visceral (LV) 237-243  
 Lenalidomina 260  
 Leptina 78, 79, 82, 84, 86, 87, 633 e obesidade 39, 80, 403  
 Lesão mínima 19, 250, 269, 288-290, 299  
 renal aguda (LRA) 1-4, 42, 132, 136, 137, 139-142, 161, 163, 164, 175, 188, 229, 231-233, 279, 305-307, 310, 313, 314, 329-331, 335-337, 413, 426-437, 598  
 renal aguda e cirurgia cardíaca 439-447  
 renal aguda e classificação RIFLE 602-604  
 renal aguda e DRC 420-424  
 renal aguda e qualidade de vida 22-32  
 renal aguda na infância 611-617, 619-623  
 renal aguda neonatal 638-646  
 LES (lúpus eritematoso sistêmico) 33, 38, 107, 108, 113, 250, 289, 432, 695-697  
 Lesões renais císticas 190  
 Leucócitos T *helper*, ver células T  
 Levofloxacino 210  
 Linfócitos B 82, 105, 114, 257, 384, 428, 431, 436, 677, 716  
 Linfócitos T 82, 83, 384, 388, 428, 431, 436, 444, 645, 716  
 Linfócitos *T-helper* 585  
 Linfoma de Burkitt 428  
 Lipocalina 78, 81, 141  
 Litíase renal 597  
 Lítio 297, 347  
 Losartana 226, 658, 659  
 LPA (lesão pulmonar aguda) 136, 137, 142  
 Luiz Martins de Alcântara 5  
 Luiz Venere Décourt 4, 6
- M**  
 Macroglobulinemia de Waldenström 257  
 Mácula densa 102
- MAG -3 (mercaptoacetilglicerina) 644  
 Magnésio 126-135, 496, 705  
 Manitol 131  
 MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial) 539, 600, 652  
 Marinobufagenina 703, 704  
 MARS (sistema recirculante de adsorção molecular) 683-685  
 Marsupiais didelídeos 220  
 MAT (medida de adesão ao tratamento) 570  
 MBG (membrana basal glomerular) 102, 103, 108, 109, 162, 288, 298, 384  
 MCC (massa celular corporal) 71, 72  
 MCP1 (*Monocyte Chemotatic Protein-1*) 154, 339, 342, 427, 586  
 MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) 42, 260, 351, 329, 381, 563, 681  
 MEC (massa extracelular) 71  
 Megacólon 222  
 Megaesôfago 222  
 Megaureter congênito 324  
 Meglumina 214  
 Melastatina 126  
 MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*) 563, 566  
 Melfalano 260  
 Mesonefron 319  
 Metabolismo de cálcio e fósforo 627, 628 do fósforo 405-409 mineral e ósseo em hemodiálise 557-560 ósseo e mineral pós-transplante renal 576-580  
 Metafilaxia 457  
 Metaloproteinase 105  
 Meticilinorresistente 413  
 Metildopa 252  
 Metilprednisolona 698  
 Metisergida 430  
 Metocarbamol 288  
 Metotrexato 131, 252, 253  
 Mg<sup>++</sup>-ATPase 129  
 MHC 585  
 Micofenolato mofetil 202, 252, 692, 698, 699, 700  
 Microalbuminúria 216, 277  
 Microangiopatia trombótica 103, 277  
 Midodrina 682  
 Mieloma múltiplo e o rim 256-260  
 MIF (fator inibitório da migração de macrófagos) 78  
 Milrinona 334  
 Miltefosina 218
- Minoxidil 658  
 MSC (células-tronco mesenquimais) 112  
 mTOR (*mammalian target for rapamycin*) 316  
*Mycobacterium africanum* 206  
*Mycobacterium bovis* 200, 206  
*Mycobacterium microti* 206  
*Mycobacterium tuberculosis* 197, 198, 200-202, 204, 210  
*Mycobacterium xenopi* 211
- N**  
 N-acetilcisteína (NAC) 283, 308-310, 616  
 N-acetilglicosaminidase 280  
 N-acetilglicosamino 413  
 N-acetilmurâmico 413  
 NAG (N-acetil-β-D-glicosaminidase) 342  
 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase 126, 128, 146, 147, 149, 262, 703-705  
 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> 146, 149, 331  
 NAPRTCS 632, 634, 635  
*National Cooperative Dialysis Study* 479  
*National Institute of Health* (NIH) 697, 698  
*National Kidney Foundation* 183  
 Necrose tubular aguda (NTA) 188, 191, 192, 258  
 Nefrina 105  
 Nefrite intersticial por creatina 55  
 Nefrite lúpica 33-38, 251, 695-700 classificação 696 micofenolato mofetil 698, 699, 700 tipos de lesão 696  
 Nefrite lúpica e micofenolato mofetil 695-700  
 Nefrite tubulointersticial 258  
 Nefroblastoma 256  
 Nefrolitíase 174, 175, 176, 185  
 Nefropatia crônica do enxerto 297 de refluxo 250, 297 diabética, 250, 251, 289, 340-344, 599, 600 lúpica 107, 108, 113 obstrutiva 258, 367-371 por contraste 305-310 por hipercalcemia 258 por IgA9, 103, 104, 105, 109, 110, 113, 155, 250, 231, 254, 289, 348, 565  
*Nephron underdosing* 27  
*Netherlands Co-operative Study on the Adequacy of Dialysis* 501  
 NF-κB (fator nuclear-*kappa*-B) 80, 82, 207, 393, 705

- NGAL (neutrophil geratinase-associated lipocalin) 315, 316, 422, 442, 604, 613, 614, 619  
 NGF (fator de crescimento de nervos) 427  
 NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) 340, 392  
 Nicotinamida 96  
 Nidogênio 105  
 Nifedipino 32, 252, 265, 266, 658, 659  
 Nitrendipino 658  
 Nitrofurantoína 674-676  
 NKF (*National Kidney Foundation*) 344, 547, 565  
 Noradrenalina 308, 334, 421, 682, 683, 685  
 Norepinefrina 680  
 Norfloxacin 674, 675  
 Normograma de Walton e Bijvoet 240  
 Nortriptilina 43  
 NOS (sintetase do óxido nítrico) 347, 349-352  
 NPDR (Registro Nacional de Pacientes Gestantes em Diálise) 358  
 NTA (necrose tubular aguda) 131, 421, 612, 641, 644, 681, 682  
 NYHA (*New York Heart Association*) 330, 331, 334, 335, 337
- O**
- Obesidade  
   e diálise 500-503  
   e leptina 398-403  
   e sono 665  
   mórbida 138  
 Obstrução ureteral completa 429  
 Ocotrídeo 682  
 Ofloxacin 210, 675  
 OKT3 (anticorpo monoclonal anticélulas T) 207  
 Oligomeganefroma 297  
 Oligonefropatia 253  
 Ômega-3 155  
 Omentina 78  
 Omeprazol 131, 148  
 OMS (Organização Mundial da Saúde) 23, 33, 40, 48, 77, 165, 217, 383, 462, 473, 568, 651, 696, 697  
 11 $\beta$ -hidroxidesidrogenase 252  
 Operação de Glen 445  
 Operação de Jatene 445  
 Osmose reversa 487  
 Osteoblastos 400  
 Osteocalcina 400  
 Osteodistrofia renal 557  
 Osteomalacia 577  
 Osteonecrose 580  
 Osteopontina 453  
 Osteoprotegerina 577, 578  
 Ototoxicidade 417  
 Ouabaina 703, 704  
*Outpatients Bleeding Risk Index* (índice de risco de sangramento em pacientes de ambulatório) 365  
 OUU (obstrução ureteral unilateral) 368, 369, 385, 388  
*Oxalobacter formigenes* 85, 456  
 Óxido de cálcio 462, 463  
 Óxido nítrico (NO) 91, 140, 224, 276, 283, 307, 315, 317, 363, 429, 435, 443, 683
- P**
- Paciente séptico e hidratação 233-236  
 PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) 429  
 Pamidronato 297, 347, 348  
*Panstrongylus megistus* 220, 221  
 Paracelina 127, 128  
 Paralisia periódica hipocalêmica 263  
 Paromicina 218  
 Paroxetina 43  
 Parvovírus 347  
*Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) 40, 41, 45  
 PBEF (*pre-B-colony enhancing factor*) 80  
 PCA (peso corporal atual) 416  
 PCI (peso corporal ideal) 416  
 PCR (proteína C-reativa) 16, 63, 86, 373, 380, 428, 433, 435, 485, 630, 644, 713, 714, 716  
 PCR (reação em cadeia da polimerase) 200, 202, 206-208, 228  
 PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) 105, 111, 368, 426, 427, 431, 436  
*Peau d'orange* 374  
 PEEP (*positive end-expiratory pressure*) 138-140, 142  
 Pendrina 218  
 Penicilamina 23, 265  
 Penicilina 281  
 Pentamidina 255, 131, 149  
 Pentostan® 217  
 Perforina 92, 584  
 Permeabilidade hidráulica 491  
 Peso seco em diálise 512  
 PGE<sub>2</sub> (prostaglandina E<sub>2</sub>) 97, 105  
*Phyllanthus niruri* 461-465, 458  
 Pícolato de MG 150  
 Pielonefrite 258  
 Pirazinamida 201, 210  
 Pivcellinam 674  
 PKC (proteína cinase C) 154  
 Placas de Peyer 677  
 Placas de Randall 453-455  
 Planejamento da gravidez 253-254  
 Plasmáfese 300, 301, 302, 692  
 PLGF (fator de crescimento placentário) 249  
 PNH (Programa Nacional de Humanização) 49  
 Podocina 105, 112, 297, 299, 347  
 Podocitopatia 265  
 PODONET (*Clinical Genetic and Experimental Research into Hereditary Disease of the Podocyte*) 272  
 Porfíria cutânea tardia 373  
 PPD (teste de sensibilidade à tuberculina) 199, 200, 204-206  
 Prazosina 658  
 Prednisona 110, 252, 253, 260, 268, 435, 578, 684  
 Pré-eclâmpsia 113, 248, 249  
 Pressão venosa central (PVC) 234  
 Prevenção de doença renal crônica 26-32  
 1ª Clínica Médica 5-6  
 PRISM II (*pediatric risk of mortality*) 603  
 PRM (problemas relacionados aos medicamentos) 707, 709  
 Profilaxia da infecção do trato urinário com probióticos 677  
 Programa Clustal X 714  
 Programa Saúde da Família 28  
 Pronefros 319  
 Propranolol 658  
 Prostaglandinas 684  
 Proteína  
   A 300, 301  
   C 361  
   de Bence Jones 15, 258  
   de Tamm-Horsfall 259, 260, 429  
   específica do fibroblasto (FSP-1) 385  
   S 361  
*Proteus* sp 673, 676  
 Protocolo de Rivers 423  
 PSA (antígeno específico da próstata) 370  
*Pseudomonas* 673, 676  
 PSQI (*Pittsburg Quality Index Score*) 547-549  
 PTD (disfunção tubular proximal) 584  
 PTH (hormônio da paratireoide) 114, 132, 146, 148, 149, 243, 359, 379, 401, 402, 406-409, 538, 541-543, 550, 553, 558, 559, 577-580, 608, 630, 635

PTT (púrpura trombocitopênica  
trombótica) 113  
Pulmão e rim (*cross-talk*) 136-142  
Pulmão urêmico 137  
Púrpura de Henoch-Schönlein 165,  
289  
PVC (pressão venosa central) 233

## Q

QBC (*quantitative buffy coat*) 223  
Qualidade de vida 506  
e lesão renal aguda 22-32  
Quercetina 462  
Questionário clínico de Berlin 667  
Questionário FICA 19  
Quinino 266  
QVRS (qualidade de vida relacionada à  
saúde) 23

## R

Radiação e nefropatias 291-294  
RAGE (receptor de produtos avançados  
de glicolização) 105  
Raios-g 291  
Raios X 291  
RAM (reação adversa a medicamentos)  
707  
Ramipril 658, 659  
Rapamicina 87, 131  
Rato BB (*biobreding*) 91  
Ratos diabéticos Zucker 399  
Ratos Sprague-Dawley 27, 28, 54  
Ratos Wistar 122, 123, 294, 706  
RBP (*retinol binding protein*) 81, 85,  
342, 585  
Reactância 71-72  
Receptor  $\beta$ -adrenérgico 264  
Receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina 224,  
316  
Refluxo vesicoureteral congênito 325  
Relação proteína/creatinina 689  
Reserpina 658  
Resistência à insulina 380  
Resistina 78, 82, 84  
Restrição de sódio na dieta 654,  
655  
Retinol 78  
RFLP (*Restriction Fragment Length  
Polimorphic*) 713, 714, 716  
Riboflavina 266  
Rifabutina 210  
Rifampicina 201, 204, 208, 210  
RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End*)  
140, 420, 439, 440, 442, 446, 447,  
602-604, 611-613, 619, 620,  
640-642

Rim  
ectópico 326  
do mieloma 258-259  
em esponja 323  
"em ferradura" 320, 321, 326  
multicístico 321  
supranumerário 326  
Risco cardiovascular 58-64  
Ritmo circadiano 263  
Rituximabe 252  
RNA 112, 113, 584, 587  
RNS (espécies reativas de nitrogênio)  
457  
ROMK-1 (canal de potássio) 408, 409  
ROR<sub>g</sub> 585, 586  
ROS (espécies reativas de oxigênio) 91,  
92, 384, 457  
RVS (resistência vascular sistêmica)  
233

## S

SAFE (*saline versus albumin fluid  
evaluation*) 234  
Sal e hipertrofia cardíaca 121-124  
Salbutamol 265  
Samir Seraphim 8  
SAOS (síndrome de apnéia obstrutiva  
do sono) 663, 664, 666  
SARA (síndrome de angústia  
respiratória aguda) 136, 137, 139,  
140-142  
SBN (Sociedade Brasileira de  
Nefrologia) 48, 392  
SCD (Síndrome do Choque da  
Dengue) 230  
SCR (síndrome cardiorenal) tipo 1  
329, 330-334,  
SCR tipo 2 329, 334-335  
SCR tipo 3 329, 335-336  
SCR tipo 4 329, 336  
SCR tipo 5 329, 336-337  
Secreção inadequada do hormônio  
antidiurético (SIADH) 238,  
241-243  
2ª Clínica Médica 6-7  
Selectina 429  
sEng (endoglina) 249  
Senicapoc (ICA-17043) 281, 282  
Sepse 78, 131, 639  
Serotonina 43  
Sertralina 43, 44  
SF-36 (*short form survey*) 473  
Sildenafil 281, 283  
Sinal  
de Chvostek 132, 148, 264  
de Henle-Coenen 522  
de Osler 652  
de Romafia 221  
de Trousseau 132, 148, 264  
do trevo 209  
Sinaptopodina 105, 112, 114  
Síndrome  
cardiorrena (SCR) 313-317,  
328-337  
das pernas inquietas (SPI) 546,  
549-551  
de Alport 250, 251, 325, 326, 599  
de angústia respiratória aguda  
(SARA) 136, 137, 139-142  
de Bartter 131, 149, 150, 264  
de Bartter/Gitelman 131  
de choque da dengue (SCD) 228  
de Cushing 264  
de Fanconi 259  
de Goodpasture 105  
de Gitelman 131, 149, 150  
de hiperviscosidade 258  
de Liddle 264  
de Meckel-Gruber 324  
de Muckle-Wells 374  
de Ormond 428  
de Potter 320  
de Reiter 374  
HELLP 249  
hemolítico-urêmica (SHU) 612, 621  
hepatorrenal (SHR) 563, 564,  
680-685  
Tipo 1 681, 682-683  
Tipo 2 681, 683  
metabólica 402  
MIA (má nutrição, inflamação,  
aterosclerose) 63  
nefrótica idiopática, aspectos  
genéticos 268-272  
renal-cardíaca aguda 314  
*Single nephron* 27  
Síntese de  $\beta$ -globina humana 284  
Sirolimus 131, 207, 211, 716  
Sistema renina-angiotensina-  
aldosterona (SRAA) 122, 225, 241,  
274, 313, 315-317, 328, 330, 332,  
334, 335, 337, 343, 344, 434, 437,  
538, 600, 626, 666, 680  
Sistema osteoprotetgerina – RANKL  
577, 578  
SNC (sistema nervoso central) 43, 550  
SNCR (síndrome nefrótica  
corticorresistente) 268-272  
SNCRI (síndrome nefrótica  
corticorresistente inicial) 268  
SNCRS (síndrome nefrótica  
corticorresistente secundária) 268  
SNCS (síndrome nefrótica  
corticossensível) 268, 269  
SNS (sistema nervoso simpático) 315,  
328, 334, 337, 400, 680



- Sociedade Europeia de Radiologia Urogenital 306
- SOCS (citoninas sinalizadoras secretoras) 634
- Solumedrol 700
- Sonolência noturna 546
- Sono NREM 546
- Sono REM (*rapid eye movement*) 510, 546, 547, 551, 664
- Sons de Korotkoff 652
- Spiritual Belief Scale* 474
- Spiritual Well-Being Questionnaire* 476
- SSRI (inibidores seletivos de recaptação da serotonina) 549
- Staphylococcus aureus* 413, 414, 676
- Staphylococcus epidermidis* 673
- STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*) 79, 81, 634
- Stem cells* 105
- Suco de *cranberry* 676, 679
- Sulfametoxazol 674-676
- Suplementação de cálcio 654
- Suplementação de potássio 654
- SUS (Serviço Único de Saúde) 48, 49, 629
- Sylvio Soares de Almeida 4, 5, 6, 7
- T**
- Tacrolimus 131, 206, 207, 577, 578, 691, 699
- Talidomida 260
- Tamarix gallica* 458
- Tansulosina 458
- TBARS (substância reativa ao ácido tiobarbitúrico) 395
- TEM (transição epitelio-mesenquimal) 383-385
- Teoflina 309
- Terapêutica clínica 6
- Terapia gênica 326
- Terapia renal substitutiva (TRS) 253, 351
- Terbutalina 265
- Terezidona 210
- Terlipressina 683, 685
- Teste
- de acidificação de Wrong e Davies 239
- de Bence Jones 239
- de Fisher 277
- de Montenegro 214
- de Morisky 570
- Testosterona 114
- Tetralogia de Fallot 445
- Tetânicas 26
- TEV (tromboembolismo venoso) 363, 364
- TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) 361
- TGF- $\alpha$  (fator de crescimento transformador  $\alpha$ ) 427
- TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador  $\beta$ ) 83, 84, 97, 105, 111, 113, 122, 341, 342, 368, 384-386, 388, 426, 427, 429, 434, 436, 437, 462, 533, 585, 586
- Thales de Brito 8
- T helper 91-92
- Third National Health and Nutrition Examination Survey* 59
- Tiazídicos 130, 149, 252, 464, 666
- Tipos de fistulas arteriovenosas 516-517
- TIPS (*shunt* portossistêmico intra-hepático por via transjugular) 683, 685
- Tireoglobulina 42
- Tireoidite
- de Graves 437
- de Hashimoto 437
- de Riedel 437
- Tireotoxicose 265
- Tirosina cinase 427
- Tito Ribeiro de Almeida 5, 6
- TLH-9 (Toll Like Receptor) 587
- TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa) 78, 80-82, 86, 136, 140, 141, 154, 204, 207, 224, 232, 234, 242, 243, 368, 374, 380, 392, 393, 424, 485, 584-586, 633, 680
- TNF- $\gamma$  (fator de necrose tumoral gama) 427
- Toll-like* 113
- Toxoplasmose 639
- Transdutor 168, 169, 171, 174
- Transferrina 282
- Transplante
- fígado-rim 563-566
- hepático ortotópico isolado (THO) 563, 564, 566
- preemptivo 590
- renal, aderência ao 568, 574
- Tratamento de água para hemodiálise 483-489
- Tratamento não farmacológico 654
- Triantereno 263
- Triatoma infestans* 220, 221
- Triatoma rangeli* 222
- Triatoma sordida* 220, 221
- Triglicérides 351, 352
- Trigonella foenum-graecum* 458
- Trimetoprima 674-676
- Triplotide 113
- Tripomastigota
- Trombomedulina 80
- Tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) 307, 361, 363
- Trometazol 674
- TRS (terapia renal substitutiva) 30, 41, 42, 44, 48-52, 126, 141, 306, 342, 343, 350, 392, 393, 439, 444, 446, 469, 470, 479, 606, 617, 621, 641, 645, 646, 683, 693, 700
- Trycophyton rubrum* 375
- Trypanozoma cruzi* 220-223, 225, 226
- TSH (hormônio estimulador da tireoide) 242, 380, 653
- Tuberculose em DRC 197-202
- Tuberculose em transplante renal 204-211
- Túbulo contorneado distal 128
- Tumor de células cromóforas 256
- Tumor de Wilms (nefroblastoma) 179, 256, 297, 429
- U**
- UGI (urografia intravenosa) 370
- UK Renal Registry* 28
- Ultrassonografia
- avaliação cardíaca 182-183
- avaliação das fistulas arteriovenosas 184-186
- avaliação da veia cava inferior 179-181
- avaliação da volemia 179-181
- bexiga 175
- biópsia renal 184
- cardíaca 182-183
- determinação do peso seco 180
- doença policística em adulto 178
- doenças renais císticas 177-178
- doença renal crônica 175
- em Nefrologia 173-186
- frequência de ondas sonoras 173-174
- hidronefrose 176
- instalação de cateter central 183-184
- lesão renal aguda 175
- nefrolitíase 175-176
- pulmão 181-182
- rins 174-175
- rins transplantados 179
- traumatismo renal 179
- tumores 178-179
- 1 $\alpha$ -hidroxilase 406, 407, 558, 578
- 1,25-di-hidroxitamina D 201, 359, 405-407, 558, 576, 580, 608
- UNAG (N-acetil- $\beta$ -D-glicosaminidase) 378
- Unha de Terry 375, 376, 377
- Unha *half and half* (de Lindsay) 373, 375-377
- UPEC (vacina contra a *Escherichia coli* uropatogênica) 677, 678
- Uremia e coagulação 361-366

Uretrocistografia miccional 325, 370  
Urolitíase 461-465, 453-458, 592  
Uropatia obstrutiva 612  
Uroporfobilinogênio III 373  
Uroquinase 113, 688  
URO-vaxon® 678, 679  
USPIO (*Ultra Small suPermagnetic Ion Oxides*) 310  
*US Renal Data System* (USRDS) 28, 41, 473  
UTI (unidade de terapia intensiva) 35, 136-138, 140-142, 233, 234, 414, 420, 421, 440-442, 446, 447, 602-604, 619

## V

*Vaccinium macrocarpon* 676  
Valganciclovir 715  
Valsartana 658, 659  
Vancomicina 423, 641  
Vancomicina, nefrotoxicidade à 413-418  
Vantagens da diálise peritoneal 469-470  
*Vasa recta* 283, 308

*Vasa venosum* 524  
Vasculite ANCA + 105, 114, 288  
Vasopressina (AVP) 333, 337  
Vaspina 78  
VCAM (molécula de adesão de célula vascular) 87, 108  
VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular) 105, 113, 114, 249  
Velocidade de hemossedimentação 207  
Verapamil 252, 266, 658  
Vírus da hepatite C (HCV) 564, 565  
VHS (velocidade de hemossedimentação) 207, 433, 435  
Vimetina 105  
25(OH)-vitamina D 133, 359, 558, 559, 576  
Visfatina 78, 80, 86  
Vitamina  
A 81, 283  
C 616  
D 114, 126, 131, 133, 148, 198, 201, 257, 283, 342, 379, 398, 402, 406-409, 482, 537, 543, 557, 558, 576, 578, 579, 608  
E 266, 283, 616

VLA 2 (*very late antigen 2*) 79  
Volhard e Fahr 159  
VOP (velocidade de onda de pulso) 630  
VPP (ventilação com pressão positiva) 138, 139

## W

Waldomiro de Paula 7  
Warfarina 608  
WHO (*World Health Organization*) 571, 700  
WINFOCUS (*World Interactive Network Focused on Critical Ultrasound*) 2123

## X

Xenodiagnóstico 221  
Xeroderma cutâneo 375  
Xipamida 263

## Z

Zinco 283

genzyme  
A SANOFI COMPANY

ISBN 978-85-7378-232-5



9 788573 782325