

ATUALIDADES EM

NEFROLOGIA

5

Jenner Cruz
Rui Toledo Barros
Helga Maria Mazzarolo Cruz



sarvier

ATUALIDADES EM

NEFROLOGIA

— 5 —



EDITORA AFILIADA

ATUALIDADES EM NEFROLOGIA 5

Coordenadores

Jenner Cruz
Rui Toledo Barros
Helga Maria Mazzarolo Cruz

Comissão Editorial

Rui Toledo Barros, Jenner Cruz, Ita Pfeferman Heilberg,
Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves,
Sandra Teresa Sousa Neiva Coelho, Elias David Neto,
José Roberto Coelho da Rocha

Projeto Gráfico

CLR Balieiro Editores Ltda.

Fotolitos

Bureau Bandeirante de Pré-Impressão

Impressão/Acabamento

Hamburg Gráfica e Editora Ltda.

Direitos Reservados

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

sarvier

Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda.
Rua Dr. Amâncio de Carvalho nº 459
CEP 04012-050 - Telêfax (011) 571-3439
e-mail sarvier@uol.com.br
São Paulo - Brasil

ISBN 85-7378-089-4

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

Atualidades em nefrologia 5 / coordenadores Jenner Cruz,
Rui Toledo Barros, Helga Maria Mazzarolo Cruz ;
comissão editorial Ita Pfeferman Heilberg... [et al.]. --
São Paulo : SARVIER, 1998.

Vários colaboradores.

1. Nefrologia 2. Rins – Doenças I. Cruz, Jenner. II.
Barros, Rui Toledo. III. Cruz, Helga Maria Mazzarolo. IV.
Heilberg, Ita Pfeferman.

98-3632

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

— 5 —

Coordenadores

JENNER CRUZ
RUI TOLEDO BARROS
HELGA MARIA MAZZAROLO CRUZ

Comissão Editorial

Rui Toledo Barros
Jenner Cruz
Ita Pfeferman Heilberg
Maria Almerinda Vieira Fernandes Ribeiro Alves
Sandra Teresa Sousa Neiva Coelho
Elias David Neto
José Roberto Coelho da Rocha



sarvier

Sarvier Editores de Livros Médicos Ltda.
Rua Dr. Amâncio de Carvalho nº 459
CEP 04012-090 Telefax (011) 571-3439
e-mail sarvier@uol.com.br
São Paulo - Brasil

São Paulo - 1998 - Brasil

COLABORADORES



Alain Doucet

Diretor de Pesquisas do CNRS/CEA e Diretor do Laboratório de Biologia Integrada de Células Renais, Paris, França.

Alessandra Conde Ferreira

Pós-Graduanda da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Alexandre Alves da Silva

Biólogo, Pós-Graduando de Fisiopatologia Experimental do Laboratório de Investigação Médica (LIM-16) da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Álvaro Pacheco e Silva Filho

Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina e Pesquisador do CNPq.

Américo Lourenço Cuvello Neto

Doutorando do Curso de Pós-Graduação em Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ana Francisca Franco de Oliveira

Pós-Graduanda da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Ana Maria F. Roselino

Professora Doutora da Divisão de Dermatologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Ana Maria Misael da Silva

Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professora da Universidade São Francisco de Bragança Paulista.

Antonio Bartolomeu Cruzera

Médico Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas e Doutorando do Curso de Pós-Graduação em Nefrologia, da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Antonio Carlos Leitão Campos Castro

Doutor em Medicina pela Universidade de Campinas, Livre-Docente pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC), Professor Responsável pela Disciplina de Nefrologia do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica e Professor Titular da Disciplina de Nefrologia da PUC, ex-Bolsista em Bioquímica-Nefrologia pelo Colégio Médico da Universidade de Cornell.

Antonio Carlos Seguro

Livre-Docente e Médico Assistente Docente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas e Responsável pelo Laboratório de Pesquisa Básica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Antonio César Paulillo de Cillo

Pós-Graduando da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Carlos J.R. Simal

Médico Doutor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Chefe da Medicina Nuclear, Hospital Felício Rocho em Belo Horizonte, MG.

Carlucci Gualberto Ventura

Pós-Graduanda da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Carmen Tzanno Branco Martins

Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Médica Pesquisadora do Laboratório de Investigação Médica (LIM-56) da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Cláudia de O.G. Mendonça

Pós-Graduanda em Nutrição e Nutricionista do Ambulatório de Litíase Renal da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Cláudia Maria de Barros Helou

Doutora em Nefrologia e Médica Assistente Doutora do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Décio Mion Júnior

Livre-Docente em Nefrologia e Chefe da Unidade de Hipertensão Arterial do Hospital das Clínicas e da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Dino Martini Silva

Mestre em Patologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Professor Assistente do Departamento de Ciências Patológicas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Dulce Elena Casarini

Pesquisadora Associada da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Edmara Aparecida Baroni

Professora do Departamento de Ciências Morfo-Fisiológicas da Fundação Universidade Estadual de Maringá e Pós-Graduanda em Nível de Doutorado na Área de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Edna Regina Pereira Caetano

Professora Assistente do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Goiás e Pós-Graduanda da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Eduardo A. Bambirra

Professor Titular do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Eduardo Homsí

Professor Assistente da Disciplina de Nefrologia, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Eduardo Rubens Fernandes Távora

Professor Adjunto de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e Chefe de Nefrologia e Transplantes (CTDR) do Hospital Felício Rocho de Belo Horizonte.

Egivaldo Fontes Ribamar

Mestre em Nefrologia e Médico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Elisa Mieko Suemitsu Higa

Professora Adjunta da Disciplina de Medicina de Urgência e Pesquisadora Associada da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Euler Pace Lasmar

Professor Titular de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Minas Gerais e Coordenador de Nefrologia e Transplantes (CTDR) do Hospital Felício Rocho de Belo Horizonte.

Gentil Alves Filho

Professor Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Gianna Mastroianni Kirsztajn

Doutora em Nefrologia e Coordenadora do Ambulatório de Nefrite da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Hélady Sanders

Mestra em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Hélio Gomes Cardim Silva

Médico Assistente da Clínica de Nefrologia do Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo e Professor Instrutor da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Helga Maria Mazzarolo Cruz

Livre-Docente de Clínica Médica e Professora Associada da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Henry de Holanda Campos

Mestre em Clínica Médica, Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina e Professor Titular de Clínica Médica da Universidade Federal do Ceará.

Horácio José Ramalho

Nefrologista do Instituto de Urologia e Nefrologia, Chefe do Serviço de Nefrologia do Hospital Nossa Senhora da Paz, Coordenador da Unidade de Transplante Renal do Centro Interdepartamental de Transplantes de Órgãos e Tecidos (CINTRANS), Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).

Hugo Abensur

Doutor em Nefrologia e Médico Assistente Doutor da Unidade de Diálise do Serviço de Nefrologia e Médico Chefe do Ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Irene de Lourdes Noronha

Médica Assistente Doutora do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Doutora em Imunologia de Transplantes pela Universidade de Heidelberg, Alemanha e da Equipe de Transplante Renal da Clínica de Urologia e Nefrologia do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Istênio José Fernandes Pascoal

Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Pós-Doutorado na Universidade de Chicago, Estados Unidos e Internista e Nefrologista da Disciplina de Obstetrícia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, DF.

Ita Pfeferman Heilberg

Coordenadora do Ambulatório de Litíase Renal e Professora Adjunta da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Ivan Fiore de Carvalho

Professor Titular da Divisão de Imunologia Clínica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

J. Charles Jennette

Professor de Patologia e Laboratório Médico, Professor de Medicina e Diretor do Laboratório de Nefropatologia do Departamento de Patologia e Laboratório Médico da Universidade de Carolina do Norte, Chapel Hill, NC, Estados Unidos.

Jenner Cruz

Livre-Docente e Professor Titular da Disciplina de Nefrologia e Coordenador da Residência em Clínica Médica do Curso de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes.

João Batista Evangelista Júnior

Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará, Disciplina de Nefrologia e Centro de Pesquisas em Doenças Hepatorrenais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará.

Joel Cláudio Heimann

Livre-Docente, Professor Associado e Chefe do Laboratório de Hipertensão Experimental do Laboratório de Investigação Médica (LIM-16) da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Fernando de Castro Figueiredo

Professor Doutor da Divisão de Moléstias Infecciosas e Tropicais do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

José Hermogenes Rocco Suassuna

Mestre em Nefrologia e Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Doutor em Ciências pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

José Luiz Nishiura

Pós-Graduando da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

José Luiz Santello

Doutor em Nefrologia e Médico Assistente Doutor da Liga de Hipertensão Arterial do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

José Maria Barbosa Filho

Professor Titular da Disciplina de Farmacognosia do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) e Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. Mestrado e Doutorado na UFPB e Doutorado em Química Orgânica na Universidade de São Paulo. Pós-Doutorado em Química de Produtos Naturais na França e Pesquisador Nível 1C do CNPq.

José Nery Praxedes

Professor Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Kleber G. Franchini

Professor Assistente Doutor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Lara Cheidde

Pós-Graduanda e Docente Assistencial da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina e Coordenadora do Ambulatório de Litíase Renal da Universidade São Francisco.

Lígia Araujo Martini

Doutora em Nutrição e Nutricionista do Ambulatório de Litíase Renal da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Luiz Antonio Miorin

Doutor em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Médico Assistente da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Luiz Antonio Moura

Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

Luiz Balthazar Saldanha

Patologista da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas e Professor Assistente Doutor do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Luiz Fernando Onuchic

Professor Assistente Doutor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e afastado junto à Divisão de Nefrologia do Departamento de Medicina da Escola de Medicina da Universidade de Johns Hopkins, Baltimore, Estados Unidos.

Luiz Lázaro Ayusso

Pós-Graduando da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Luiz Torreão Braz

Internista e Nefrologista do Hospital Materno-Infantil de Brasília, DF.

Manuel Carlos Martins de Castro

Mestre e Doutor em Nefrologia, Médico Assistente Doutor da Unidade de Diálise do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Marcelino de Souza Durão Júnior

Pós-Graduando da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Márcio Dantas

Professor Assistente Doutor da Divisão de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Maria Aparecida Fadil Romão

Enfermeira Chefe da Unidade de Diálise do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Maria de Fátima Fernandes Vattimo

Mestre em Biologia Molecular, Professora Assistente da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, Pós-Graduanda em Nível de Doutorado da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal do Estado de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Maria do Carmo Borges Teixeira

Doutora em Nefrologia pela Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Maria Fernanda Cordeiro Carvalho

Mestre em Nefrologia, Professora Assistente da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Maria Helena Vaisbich

Doutora em Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Maria Ignez Saito

Chefe da Unidade de Adolescentes do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas e Doutora em Medicina do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Maria Margarida Galvão

Doutora em Nefrologia, Médica Assistente Doutora da Unidade de Transplante Renal do Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Marilda Mazzali

Professora Assistente Doutora da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Mário Abbud Filho

Diretor do Laboratório de Imunologia de Transplantes do Instituto de Urologia e Nefrologia de São José do Rio Preto, Diretor do Centro Interdepartamental de Transplantes de Órgãos e Tecidos (CINTRANS), Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP/FUNFARME).

Maurício Braz Zanolli

Professor Assistente de Nefrologia e Coordenador do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Marília. Ex-estudante do Programa de Mestrado em Educação para Profissionais de Saúde da Universidade de Maastricht, Holanda.

Maurício Younes-Ibrahim

Doutor em Ciências pela Universidade de Paris, Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Laboratório de Fisiopatologia Renal. Pesquisador Associado do CNPq.

Melani Ribeiro Custódio

Pós-Graduanda da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Michel Daudon

Doutor em Ciências Farmacêuticas da Unidade de Bioquímica do Hospital Necker de Paris, França.

Miguel Moysés Neto

Médico Assistente da Divisão de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Mirian Aparecida Boim

Biomédica, Pesquisadora Associada da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Myrthes Anna Maragna Toledo Barros

Doutora em Imunologia e Médica Supervisora do Serviço de Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Nestor Schor

Livre-Docente, Professor Titular da Disciplina de Nefrologia, Chefe do Departamento de Clínica Médica e Coordenador-Chefe do Ambulatório de Litíase Renal da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Oscar Fernando Pavão dos Santos

Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Pasqual Barretti

Professor Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista.

Patrícia Ruffo

Ex-Nutricionista da Unidade de Adolescentes do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Paulo Andrade Lotufo

Professor Assistente Doutor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Bolsista Pesquisador da Divisão de Medicina Preventiva do "Brigham and Women's Hospital", Escola Médica de Harvard, Boston, Estados Unidos.

Pedro Jabur

Professor Titular de Nefrologia do Departamento de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Roberto S. Drummond

Assistente de Nefrologia e Transplantes do Hospital Felício Rocho de Belo Horizonte.

Rosa Maria Affonso Moysés

Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Rosiani Ferraboli

Pós-Graduanda em Nefrologia, em Nível de Mestrado e Médica Assistente da Unidade de Diálise do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Rui Toledo Barros

Professor Assistente Doutor da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Sandra Simone Vilaça

Assistente de Nefrologia e Transplantes do Hospital Felício Rocho de Belo Horizonte.

Sara Krasilsic

Pós-Graduanda da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Sérgio Aron Ajzen

Professor Adjunto do Departamento de Diagnóstico por Imagem e Chefe da Ultra-Sonografia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Mestrado em Imunologia de Transplantes pela Universidade de Franche Comté da Faculdade de Medicina de Besançon, França, Farmacêutica Bioquímica da Universidade Federal do Ceará, Responsável pelo Laboratório de Histocompatibilidade e Imunologia de Transplantes do Centro de Pesquisas em Doenças Hepatorrenais, em Fortaleza, Ceará.

Sônia Leite da Silva

Mestrado em Clínica Médica e Médica Nefrologista da Universidade Federal do Ceará.

Suzana Moraes de Oliveira Melo

Bolsista visitante de Nefropatologia do Departamento de Patologia e Laboratório Médico da Universidade de Carolina do Norte, Chapel Hill, NC, Estados Unidos.

Terezila Machado Coimbra

Livre-Docente e Professora Associada do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Tito Cavallo

Professor de Patologia do Departamento de Patologia e Laboratório Clínico do Colégio de Medicina da Universidade de Cincinnati, Estados Unidos.

Vera H. Koch

Mestre em Pediatria, Doutora em Nefrologia e Chefe da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Vicente César Massola

Mestre e Doutor em Nefrologia, Supervisor da Unidade de Diálise do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Diretor do Serviço de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira.

Vicente de Paulo Castro Teixeira

Doutor em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Vitor Augusto Soares

Livre-Docente e Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista.

Viviane S.P. Marino

Médica Doutora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e Assistente de Medicina Nuclear do Hospital Felício Rocho de Belo Horizonte, MG.

Wanda Maria Azeredo Demorais Campos

Residência em Nefrologia pelo Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e Especialização em Nefrologia Pediátrica pelo Hospital Necker de Crianças Doentes de Paris, França.

Yassuhiko Okay

Professor Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Yvoty Alves dos Santos Sens

Doutora em Nefrologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Professora Adjunta da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas e Chefe da Clínica de Nefrologia do Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo.

Zulma Fernandes Peixinho

Professora Adjunta da Disciplina de Imunologia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

PREFÁCIO



Algumas iniciativas surgem em uma sociedade por vontade de pessoas, cujo único interesse é o de ensinar e divulgar conhecimentos.

“Atualidades em Nefrologia” é o resultado do trabalho do Departamento de Nefrologia Clínica, em que a colaboração do Professor Jenner Cruz está presente desde o primeiro volume, em 1988.

O crescimento deste verdadeiro Fórum Científico de nossa Sociedade é incontestável, aglutinando dezenas de nefrologistas, publicando seus trabalhos nas mais diversas áreas de nossa especialidade, oferecendo a cada dois anos mais uma alternativa de atualização, deixando registrado para o futuro o nome daqueles que trabalharam para o crescimento da Nefrologia brasileira.

É com satisfação que apresento o Prefácio de seu quinto volume – Atualidades em Nefrologia 5.

Dr. João Cezar Mendes Moreira
Presidente da Sociedade Brasileira de Nefrologia

CONTEÚDO



1. AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS DISTÚRBIOS DO POTÁSSIO 1
Antonio Carlos Leitão Campos Castro
2. PAPÉIS FISIOLÓGICOS E FISIOPATOLÓGICOS DAS K⁺-ATPases RENAIIS 12
Maurício Younes-Ibrahim
Alain Doucet
3. REGULAÇÃO INTRACELULAR E PAPEL FISIOPATOLÓGICO DOS HORMÔNIOS VASOATIVOS NO RIM 30
Dulce Elena Casarini
Elisa Mieko Suemitsu Higa
Mirian Aparecida Boim
Oscar Fernando Pavão dos Santos
Nestor Schor
4. USO DE ANTAGONISTAS DO TGF- β : UMA NOVA PERSPECTIVA PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA GLOMERULOSCLEROSE 49
Terezila Machado Coimbra
Edmara Aparecida Baroni
5. RADIAÇÃO IONIZANTE E SEUS EFEITOS SOBRE O RIM 59
Vicente de Paulo Castro Teixeira
Nestor Schor
6. O AMBIENTE PERINATAL: REPERCUSSÃO SOBRE A PROLE 67
Alexandre Alves da Silva
Joel Cláudio Heimann
7. O RIM DO IDOSO 74
Cláudia Maria de Barros Helou
Antonio Carlos Seguro
8. PERSPECTIVAS PARA A APLICAÇÃO DA IgG HUMANA PARA USO ENDOVENOSO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS RENAIIS .. 81
Márcio Dantas
Ivan Fiore de Carvalho
9. ENVOLVIMENTO RENAL NA SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE ... 93
Américo Lourenço Cuvello Neto
Myrthes Anna Maragna Toledo Barros
Rui Toledo Barros
10. UPDATE ON VASCULITES AND THE KIDNEY 99
J. Charles Jennette
Suzana Moraes de Oliveira Melo
11. CRITÉRIOS DE ATIVIDADE CLÍNICA E LABORATORIAL EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO 110
Gianna Mastroianni Kirsztajn
12. SÍNDROME HEMOLITICOURÊMICA 119
Pedro Jabur
Luiz Antonio Miorin
Hélio Gomes Cardim Silva
Dino Martini Silva
Yvoty Alves dos Santos Sens
13. INVESTIGAÇÃO DAS TUBULOPATIAS COM COMPROMETIMENTO PROXIMAL NA INFÂNCIA 131
Maria Helena Vaisbich
Gianna Mastroianni Kirsztajn
14. NEFROTOXICIDADE DA CICLOSPORINA 149
Tito Cavallo

15. IMPACTO DO ABORTO E TOXEMIA GRAVÍDICA NA FUNÇÃO RENAL	162	25. ADEQUAÇÃO EM DIÁLISE PERITONEAL AUTOMÁTICA	250
Mirian Aparecida Boim		Hugo Abensur	
16. PRÉ-ECLÂMPSIA: DA FISIOPATOLOGIA À TERAPÊUTICA	168	26. MECANISMOS DE DEFESA PERITONEAL EM PACIENTES EM DPAC	253
Istênio José Fernandes Pascoal		José Hermogenes Rocco Suassuna	
Luiz Torreão Braz		Egivaldo Fontes Ribamar	
17. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA RELACIONADA À GRAVIDEZ: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, CONDUTA E FATORES PROGNÓSTICOS	175	27. TROMBOSE DO ACESSO VASCULAR: COMO ABORDAR E PREVENIR.....	282
João Batista Evangelista Júnior		Manuel Carlos Martins de Castro	
18. INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EXPERIMENTAL E ASPECTOS REGENERADORES	191	28. HEMODINÂMICA RENAL DURANTE EXPANSÕES VOLÊMICAS AGUDAS: INFLUÊNCIA DO HEMATÓCRITO	289
Marcelino de Souza Durão Júnior		Kleber G. Franchini	
Nestor Schor		29. CONTROLE DE INFECÇÕES VIRAIS EM UNIDADE DE HEMODIÁLISE	298
Oscar Fernando Pavão dos Santos		Rosiani Ferraboli	
19. ENSINAMENTOS DA FISIOPATOLOGIA APLICADOS À TERAPÊUTICA DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA POR LEPTOSPIROSE	198	Maria Aparecida Fadil Romão	
Maurício Younes-Ibrahim		30. CLASSIFICAÇÃO DE BANFF PARA PATOLOGIA DO TRANSPLANTE RENAL	303
20. PATOGÊNESE DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA MIOGLOBINÚRICA	211	Irene de Lourdes Noronha	
Eduardo Homsí		Luiz Antonio Moura	
21. O SÓDIO NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA E NO DIALISATO	217	Luiz Balthazar Saldanha	
Vicente César Massola		Tito Cavallo	
22. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO E DOS MÉTODOS DE LOCALIZAÇÃO DAS PARATIREÓIDES EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA E HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO	221	31. INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI: EVOLUÇÃO E TRATAMENTO	313
Rosa Maria Affonso Moysés		Miguel Moysés Neto	
Melani Ribeiro Custódio		Ana Maria F. Roselino	
23. ATUALIZAÇÃO DA NEFROTOXICIDADE DE ANTINEOPLÁSTICOS	229	José Fernando de Castro Figueiredo	
Maria de Fátima Fernandes Vattimo		32. REAL VALOR DA CINTILOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DA REJEIÇÃO AGUDA DO TRANSPLANTE RENAL	326
Nestor Schor		Eduardo Rubens Fernandes Távora	
Oscar Fernando Pavão dos Santos		Euler Pace Lasmar	
24. DIETA HIPOPROTÉICA E PROGRESSÃO DAS NEFROPATIAS	238	Roberto S. Drummond	
Pasqual Barretti		Sandra Simone Vilaça	
Vitor Augusto Soares		Carlos J.R. Simal	
25. ADEQUAÇÃO EM DIÁLISE PERITONEAL AUTOMÁTICA	250	Viviane S.P. Marino	
Hugo Abensur		Eduardo A. Bambirra	
26. MECANISMOS DE DEFESA PERITONEAL EM PACIENTES EM DPAC	253	33. REATIVIDADE CONTRA PAINEL DE LINFÓCITOS EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE RENAL	331
José Hermogenes Rocco Suassuna		Silvia Fernandes Ribeiro da Silva	
Egivaldo Fontes Ribamar		Sônia Leite da Silva	
27. TROMBOSE DO ACESSO VASCULAR: COMO ABORDAR E PREVENIR.....	282	Henry de Holanda Campos	
Manuel Carlos Martins de Castro		34. INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA EM TRANSPLANTES	340
28. HEMODINÂMICA RENAL DURANTE EXPANSÕES VOLÊMICAS AGUDAS: INFLUÊNCIA DO HEMATÓCRITO	289	Mário Abbud Filho	
Kleber G. Franchini		Horácio José Ramalho	
29. CONTROLE DE INFECÇÕES VIRAIS EM UNIDADE DE HEMODIÁLISE	298		
Rosiani Ferraboli			
Maria Aparecida Fadil Romão			
30. CLASSIFICAÇÃO DE BANFF PARA PATOLOGIA DO TRANSPLANTE RENAL	303		
Irene de Lourdes Noronha			
Luiz Antonio Moura			
Luiz Balthazar Saldanha			
Tito Cavallo			
31. INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI: EVOLUÇÃO E TRATAMENTO	313		
Miguel Moysés Neto			
Ana Maria F. Roselino			
José Fernando de Castro Figueiredo			
32. REAL VALOR DA CINTILOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DA REJEIÇÃO AGUDA DO TRANSPLANTE RENAL	326		
Eduardo Rubens Fernandes Távora			
Euler Pace Lasmar			
Roberto S. Drummond			
Sandra Simone Vilaça			
Carlos J.R. Simal			
Viviane S.P. Marino			
Eduardo A. Bambirra			
33. REATIVIDADE CONTRA PAINEL DE LINFÓCITOS EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE RENAL	331		
Silvia Fernandes Ribeiro da Silva			
Sônia Leite da Silva			
Henry de Holanda Campos			
34. INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA EM TRANSPLANTES	340		
Mário Abbud Filho			
Horácio José Ramalho			

35. TRANSFUSÃO E TRANSPLANTE	350	44. CISTOS RENAI SIMPLES: MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	432
Maria Margarida Galvão Zulma Fernandes Peixinho		Alessandra Conde Ferreira Gianna Mastroianni Kirsztajn Sérgio Aron Ajzen Nestor Schor Ita Pfeferman Heilberg	
36. DISFUNÇÃO PRECOCE DO ENXERTO RENAL	362	45. BASES MOLECULARES DAS DOENÇAS RENAIS POLICÍSTICAS GENÉTICAS	438
Hélady Sanders Ana Francisca Franco de Oliveira Álvaro Pacheco e Silva Filho		Luiz Fernando Onuchic	
37. GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS APÓS O TRANSPLANTE RENAL	372	46. EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NO BRASIL	455
Maria Fernanda Cordeiro Carvalho Vitor Augusto Soares		Paulo Andrade Lotufo	
38. DOENÇA CARDIOVASCULAR: IMPORTANTE FATOR DE MORBIDADE E MORTALIDADE NO TRANSPLANTE RENAL	386	47. TRATAMENTO DAS HIPERLIPIDEMIAS ..	460
Carmen Tzanno Branco Martins		Jenner Cruz Helga Maria Mazzarolo Cruz José Maria Barbosa Filho	
39. POLICITEMIA PÓS-TRANSPLANTE RENAL	391	48. NEFROPATIA DIABÉTICA E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO DIABETES	468
Marilda Mazzali Gentil Alves Filho		Antonio Bartolomeu Cruzera Helga Maria Mazzarolo Cruz	
40. O PAPEL DA CRISTALÚRIA NA PRÁTICA CLÍNICA	401	49. UMA VISÃO NEFROLÓGICA DE CARDIOPATIA HIPERTENSIVA	473
Sônia Leite da Silva Sílvia Fernandes Ribeiro da Silva Ana Maria Misael da Silva Wanda Maria Azeredo Demorais Campos Michel Daudon Henry de Holanda Campos		José Luiz Santello Décio Mion Júnior	
41. NEFROCALCINOSE	410	50. NEFROPATIA ISQUÊMICA	478
Lara Cheidde Luiz Lázaro Ayusso Antonio César Paulillo de Cillo Sérgio Aron Ajzen Nestor Schor Ita Pfeferman Heilberg		José Nery Praxedes Edna Regina Pereira Caetano Carlucci Gualberto Ventura Sara Krasilsic	
42. OXALATO DIETÉTICO E LITÍASE RENAL	417	51. A HIPERTENSÃO ARTERIAL E O ADOLESCENTE	485
Lígia Araujo Martini José Luiz Nishiura Cláudia de O.G. Mendonça Ita Pfeferman Heilberg		Vera H. Koch Patrícia Ruffo Maria Ignez Saito Yassuhiko Okay Décio Mion Júnior	
43. ATUALIZAÇÃO EM PATOGENIA E TRATAMENTO DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO	421	52. O PROCESSO DE ENSINO E APRENDIZAGEM DE NEFROLOGIA NO CURSO DE GRADUAÇÃO	496
José Luiz Nishiura Nestor Schor Ita Pfeferman Heilberg		Maurício Braz Zanolli	
		ÍNDICE REMISSIVO	507

AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS DISTÚRBIOS DO POTÁSSIO

Antonio Carlos Leitão Campos Castro



INTRODUÇÃO

A avaliação da quantidade de potássio presente no organismo, refletida em sua concentração plasmática (potassemia), é muito importante, se levarmos em consideração que o potássio intracelular (98% do potássio total do corpo) é o maior responsável pelo potencial de repouso da membrana celular e também que variações, mesmo que sejam discretas, do potássio plasmático (apenas 2% do potássio total do organismo), podem produzir efeitos profundos na contração muscular e condução nervosa, pois o principal fator responsável pela excitabilidade da membrana é, justamente, a relação que há entre o potássio extra e intracelular^{1,2,3,4,5,6,7,9}. O potássio é também importante por dele dependerem várias funções vitais das células, como seu metabolismo, seu crescimento e seu volume^{11,12}.

Portanto, para que a quantidade de potássio no organismo se mantenha mais ou menos constante, bem como a potassemia, esta em uma faixa variável, entre 3,5 e 5mEq/l, há que haver um equilíbrio entre a entrada do potássio (80 a 120mEq/dia) no organismo e sua saída, por meio da excreção intestinal ou renal (90%). Esse equilíbrio constitui o balanço externo de potássio que, quando alterado, leva à retenção (balanço positivo) ou à perda (balanço negativo) do potássio.

Na prática médica, a manutenção desse balanço não é tão simples: o rim, grande responsável pela eliminação do potássio, executa essa tarefa eficientemente, porém com lentidão: 4 a 6 horas após a ingestão de uma determinada quantidade de potássio, apenas 50% dessa quantidade será eliminada, correndo-se o risco, por esse motivo, de nesse intervalo de tempo desencadear-se uma hiperpotassemia. Isso só não ocorre em razão do fenômeno da translocação do potássio, do espa-

ço extra para o espaço intracelular ("balanço interno do potássio"), que permite ao organismo "albergar" o potássio, até sua posterior eliminação, mantendo a potassemia normal, evitando alterações funcionais neuromusculares¹³. Da mesma maneira, faltando potássio no compartimento extracelular, a translocação será efetuada inversamente, sempre com o intuito de manter a estabilidade da potassemia^{11,12,14}.

BALANÇO DO POTÁSSIO

Dessa forma, a avaliação clínica do balanço do potássio deve obedecer uma seqüência natural de acontecimentos para que, nas situações de doença, possamos localizar com precisão o ponto responsável por ela^{15,16}: ingestão (entrada no organismo), translocação (balanço interno), eliminação (saída do organismo).

INGESTÃO

- a) Via oral.
- b) Via parenteral.
- c) Mobilização de secreções.

Nossa dieta-padrão fornece em torno de 50 a 120mEq de potássio por dia, quantidade equivalente à que deve ser eliminada no dia para a manutenção da sua homeostasia.

Leite, carne, verduras, frutas são alimentos ricos em potássio. Em vista de sua farta distribuição entre os alimentos, raramente haverá "déficit" de potássio no organismo por carência alimentar, da mesma forma que, dificilmente, o excesso de ingestão (alimentar ou por medicamentos) provocará sobrecarga de potássio, a não ser que outros fatores (redistribuição ou eliminação) colaborem para tal.

A via parenteral também pode ser fonte do eletrólito para o organismo. Porém, não sendo oferecido em grande quantidade ou muito rapidamente (mais do que 40mEq/hora, por exemplo) não provocará distúrbios clínicos. Quanto à mobilização de íons, responsáveis por potássio estocado, não costuma ter significado clínico, embora possa agravar uma hiperpotassemia de origem renal.

TRANSLOCAÇÃO (BALANÇO INTERNO)

Quando o potássio ingerido (ou infundido, ou originário da mobilização de alças intestinais atônicas) alcança o espaço extracelular, mecanismos de translocação no sentido extra-intracelular devem funcionar^{1,17} para a estabilização da potassemia. Essa verdadeira "proteção" oferecida ao organismo, albergando o potássio no compartimento intracelular até a sua posterior eliminação, é realizada por meio da ação de vários fatores, dos quais se sobressaem os hormônios insulina, catecolaminas e aldosterona. A osmolaridade plasmática e o estado acidobásico extracelular também influem no balanço interno do potássio, conforme será visto adiante.

Independente da presença de insulina ou catecolaminas, há, ainda, um movimento de natureza passiva, de entrada ou de saída do potássio das células, como resposta a situações de hiper ou hipotassemia, que não chega, contudo, a ser responsável por alterações clínicas de monta^{1,17}.

A insulina é estimulante da bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, assim como o são as catecolaminas, estas agindo por meio dos receptores beta-2. Ambos os hormônios favorecem, por essa razão, a entrada do potássio para o interior das células em condições fisiológicas, embora não provoquem, por esse mecanismo, alterações significativas da potassemia. Devem, porém, ser lembrados, pois o emprego de drogas agonistas ou antagonistas, ou condições patológicas envolvendo tais hormônios, como *Diabetes mellitus*, tumores produtores da insulina, situações de "stress" (infecções), favorecem ou agravam os distúrbios da potassemia.

Uma alça de "feedback" existe entre a potassemia e a secreção de aldosterona^{12,18,19} que, por mecanismos não bem elucidados (possivelmente por estímulo da bomba de sódio), promove a entrada do K^+ para o interior da célula. Dessa maneira, os três hormônios colaboram para a manutenção da estabilidade da potassemia em situações diárias.

Uma situação clínica associada a alterações da redistribuição do potássio (balanço interno) é a paralisia periódica familiar. Embora pouco frequente em nosso meio, deve ser lembrada. Trata-se de doença hereditária autossômica dominante

e que costuma ser precipitada pela ingestão de potássio, de glicose, pelo frio, ou por exercícios. Define-se, na clínica diária, a paralisia periódica familiar hiper e hipocalêmica.

Na hipercalemica, o que ocorre primariamente é um defeito dos canais de sódio e não dos de potássio, que deixa secundariamente a célula. Na hipocalêmica, é a vez do canal de cálcio estar com defeito, embora o excesso de hormônio tireoideano também a produza²⁰. Por esta razão, não são consideradas situações patológicas primárias do metabolismo do potássio^{18,20,21}.

ELIMINAÇÃO (SAÍDA DE ORGANISMO)

- a) Suor.
- b) Intestino.
- c) Rim.

De 5 a 10% do potássio deixa o organismo por secreções que não a urinária. O tubo digestivo baixo, por secreção do potássio na região cecal, representa papel de importância em algumas situações, como na insuficiência renal, quando, em consequência da diminuição da secreção de potássio, passa a ser responsável pela eliminação de até 40% do ingerido. Em determinadas doenças, como no tumor viloso intestinal, cólera, sua perda pode ser tão acentuada a ponto de afetar o balanço externo do potássio. Ao contrário, nas constipações intestinais não haverá balanço positivo de potássio, a não ser que sua excreção renal esteja comprometida.

A eliminação de potássio pelo suor pode ser considerada desprezível em relação ao seu balanço externo.

A excreção renal é fundamental para a manutenção do equilíbrio do potássio no organismo²².

Avaliação – o potássio é secretado no néfron distal e assim eliminado na urina, pois é pouco reabsorvido ou secretado ao longo do ducto coletor. Como nesse segmento específico do néfron ocorre a reabsorção de água, favorecida pela presença do hormônio antidiurético (HAD), aqui é promovida a concentração urinária, acompanhada, também, de aumento de concentração do potássio, sem alteração da quantidade eliminada.

Esse fato pode trazer ao médico alguma confusão na "leitura" do potássio urinário, pois ele poderá interpretar falsamente a quantidade de potássio que aparece na urina. Para evitar isso, devemos "corrigir" essa leitura em função da concentração. Por exemplo, uma urina que esteja quatro vezes concentrada, terá uma concentração alterada de quatro vezes também com relação ao potássio.

Exemplo prático:

1. Osmolalidade no túbulo distal, em presença de HAD: 300mOsm/l.
2. Osmolalidade urinária de 1.200mOsm/l (quatro vezes concentrada).
3. Leitura da concentração urinária de potássio 80mEq/l.

Então, se “transferirmos” a medida da concentração de potássio urinário para o túbulo distal:

$$\frac{U_{[K^+]}}{U_{osm}/P_{osm}} = \frac{80}{1.200/300} = 20mEq/l.$$

Concluiremos que essa é a concentração do potássio no túbulo distal, quatro vezes menor do que era determinada na urina, modificada em função da concentração urinária.

Se a quantidade urinária do potássio é função de sua concentração e do volume urinário,

$$U_K = U_{[K^+]} \cdot V$$

onde: U_K = potássio na urina

$U_{[K^+]}$ = concentração de potássio na urina (túbulo distal)

V = volume de urina,

podemos afirmar que a quantidade de potássio secretado deve ser avaliada a partir desses dois fatores.

A concentração do potássio no túbulo distal depende, por sua vez, de dois fatos: reabsorção eletrogênica do sódio e fluxo do filtrado glomerular.

REABSORÇÃO ELETROGÊNICA DO SÓDIO

Quando o cátion sódio (Na^+), por ação da aldosterona, é reabsorvido no túbulo contornado distal, para não provocar alteração da eletroneutralidade celular, deve ser reabsorvido na companhia de um ânion (geralmente o Cl^-), ou “trocado” por cátions intracelulares (potássio, hidrogênio).

Ao ser reabsorvido, o Na^+ deixa a luz tubular negativa, especialmente quando o ânion não o acompanhar (reabsorção eletrogênica). Essa negatividade luminal atrairá potássio (e/ou hidrogênio). Quantidades baixas de cloreto na luz (insuficiente para acompanhar o sódio), presença do bicarbonato (não-reabsorvível) ou de ânions orgânicos e ânions de sais medicamentosos (carbenicilina, sulfas) acentuam ainda mais a negatividade do lúmen tubular, facilitando, com isso, a excreção do potássio. Esse potássio secretado no néfron distal é determinado da forma anteriormente exposta, a partir da sua concentração urinária. Esse método é conhecido como “gradiente transtubular de potássio” (GTTK), teste prático e eficiente, proposto para estudo “à beira do leito” dos distúrbios da potassemia^{23,24}.

$$\frac{U_{[K^+]}}{U_{osm}/P_{osm}}$$

Determinada a concentração urinária “verdadeira” de potássio, essa concentração deve ser analisada diante dos valores plasmáticos de potássio. A razão é simples: não existem valores padrões de eletrólitos na urina, mas faixa de valores, cuja interpretação será avaliada em relação aos valores do sangue. Se, por exemplo, um paciente estiver apresentando hipopotassemia, é de se esperar que seus rins retenham potássio para corrigir o distúrbio; da mesma maneira que, “esperase”, uma eliminação aumentada de potássio em casos de hiperpotassemia.

Normalmente, a concentração de potássio na urina varia em uma faixa de duas a oito vezes o valor do potássio plasmático.

$$GTTK = U_{[K^+]}/U/P_{osm}/P_{[K^+]}$$

FLUXO DO FILTRADO GLOMERULAR

A saída do potássio da célula do túbulo distal, em direção à sua luz, é também influenciada pela presença de um gradiente de concentração entre ambos. Caso a velocidade do fluxo do líquido tubular seja rápida, esse gradiente permanecerá sempre elevado, o que favorece a secreção do potássio; com fluxos baixos, a saturação atingida dificultará a secreção.

O volume do fluxo tubular é determinado, comumente, pela presença de solutos como sódio, potássio, cloretos, glicose e uréia.

À “beira do leito”, o valor desse fluxo pode ser determinado a partir de

$$\text{Pressão osmótica} = \frac{\text{número de solutos}}{\text{volume de solvente}}$$

Interpretação: pressão osmótica do túbulo distal de 300mOsm/l (igual ao sangue), havendo HAD. Se, por exemplo, devam ser eliminados 900mOsm, o volume exigido será de 3 litros:

$$\text{volume} = \frac{900}{300} = 3 \text{ litros}$$

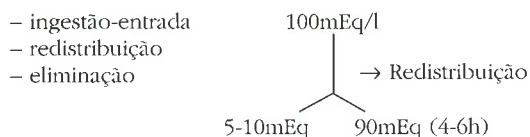
A partir dessa seqüência de acontecimentos (entrada, translocação, eliminação), o estudo dos balanços externo e interno de potássio pode ser acompanhado, resultando em indicação mais precisa para o tratamento dos distúrbios do potássio²⁵.

HIPOPOTASSEMIA

A hipopotassemia é diagnosticada quando concentrações de potássio inferiores a 3,5mEq/l são detectadas no plasma do paciente.

Estando presente a hipopotassemia, certas situações, conhecidas como pseudo-hipopotassemia, devem ser imediatamente afastadas. Essas situações costumam acontecer quando células em número elevado (glóbulos brancos, plaquetas) são mantidas vivas *in vitro* à temperatura ambiente, e portanto em condições de “albergar” o potássio extracelular.

Após excluída essa possibilidade é que se deve iniciar a pesquisa da causa da hipopotassemia, o que pode ser realizado seguindo-se o roteiro percorrido pelo potássio após adentrar no organismo.



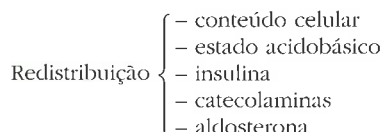
ENTRADA DO POTÁSSIO

Poucas vezes são relatados casos clínicos de hipopotassemia, em decorrência de baixa ingestão alimentar, seja por razões voluntárias, seja em conseqüência das dietas parenterais. O fato de o rim ter a capacidade de diminuir a eliminação de potássio nessas ocasiões⁶ faz com que eventuais falhas na oferta de potássio não constituam causa primária do distúrbio. Alcoolismo e desnutrição crônica estão entre as situações que podem ocasionar a hipopotassemia.

REDISTRIBUIÇÃO EXTRA-INTRACELULAR

Apesar de, isoladamente, não provocar casos graves de hipopotassemia, a translocação pode, em determinadas situações, ser responsável pela entrada de valores significativos de potássio para o interior da célula e provocar hipopotassemia.

Com mais freqüência, contudo, apenas colabora para o agravamento de hipopotasseмииs decorrentes de perdas digestivas ou renais.



Quando a concentração aniônica intracelular se eleva, o que acontece na fase de recuperação da desnutrição ou na recuperação da cetoacidose diabética, por exemplo, estabelece-se uma “atração negativa” intracelular que induz a entrada do potássio (cátion).

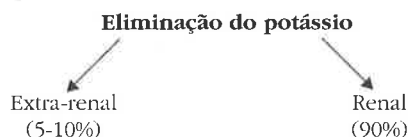
Nas alcaloses, especialmente as metabólicas, em função da saída de prótons (H⁺) intracelulares para a correção da alcalemia, cria-se condição para a entrada de potássio, com o intuito de ser mantida a eletroneutralidade. A conseqüência é que as alcaloses favorecem o desenvolvimento de hipopotassemia, razão pela qual há que se preocupar com o potássio quando do tratamento das alcaloses, especificamente quando a potassemia se apresenta dentro das faixas “de normalidade”.

A alcalose metabólica, por meio da bicarbonatúria decorrente, também facilita a perda renal de potássio, sendo essa, aliás, a principal razão da existência de hipopotassemia nas perdas de suco gástrico (alcaloses hipoclorêmicas).

A insulina, por estimular a bomba Na⁺-K⁺-ATPase, promove a entrada de potássio para a célula, justificativa para seu uso no combate à hiperpotassemia. Em condições fisiológicas, o aumento da concentração plasmática do potássio (da dieta, por exemplo), inicia um mecanismo, tipo “feedback”, de proteção ao organismo, ao estimular a secreção de insulina¹⁴. Evidentemente, em todas as situações que são acompanhadas de aumento na secreção da insulina há indução da hipopotassemia.

Ao agirem na bomba de Na⁺-K⁺-ATPase, as catecolaminas, por seus receptores beta-2, tendem a promover a entrada de potássio para o meio intracelular. Decorre disso que seus agonistas podem ser usados no combate à hiperpotassemia, como o albuterol^{13,19}, que é usado na asma brônquica, na qual a dose terapêutica é, no mínimo, 10 vezes menor. Aliás, por serem voláteis, são muitas vezes indicados nas emergências²⁶, pois sua inalação facilita o uso. A secreção de catecolaminas é estimulada pela hipoglicemia, isquemia coronariana, ressuscitação cardíaca, traumatismos.

Embora sua ação mais importante seja renal, também na célula, a aldosterona influi na potassemia, quer favorecendo a entrada do K⁺ para a célula, quer por ação estimulante da secreção colônica, sempre com tendências a precipitar a hipopotassemia.



Considerem-se, agora, as possibilidades de hipopotassemia ser devida a perdas, por via extra-renal ou por via renal. Sendo essa última a principal forma de excreção do potássio, lógica-

mente é também a responsável pela maioria das situações clínicas envolvendo hipopotassemias.

As perdas pela via extra-renal podem acontecer por sudorese excessiva, pouco freqüente em clínica, ou por perdas digestivas, como nas diarreias copiosas (cólera), nos tumores secretores colônicos ou no abuso de laxantes.

A principal via que conduz a perdas excessivas do cátion é, contudo, a renal.

Normalmente, em casos de hipopotassemia, é de esperar a eliminação renal de uma quantidade ínfima de potássio, na tentativa de o organismo corrigir o distúrbio (perdas extra-renais). Caso isso não aconteça, pode-se, com certeza, imputar a causas renais a razão da hipopotassemia.

A eliminação do potássio pela urina depende de sua excreção no néfron distal e do fluxo do líquido tubular nesse local. Em vista disso, esses dois fatores devem sempre ser analisados separadamente, para que, com mais detalhes se possa encontrar a razão da hipercaleiúria.

$$U_K = U_{[K^+] } \cdot V,$$

onde: U_K = quantidade de potássio no néfron distal (e, conseqüentemente, urina)

$U_{[K^+]}$ = concentração do potássio no néfron distal

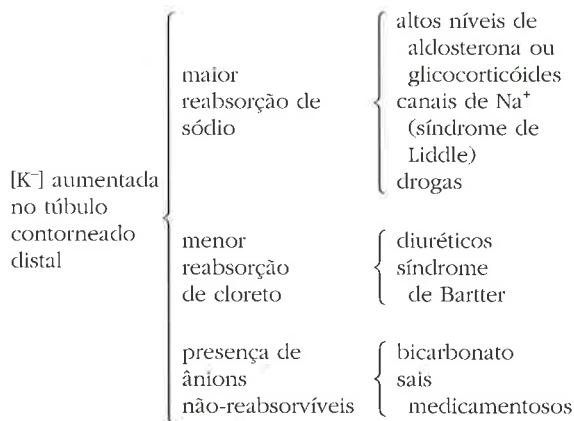
V = volume do filtrado no néfron distal

Excreção de potássio no néfron distal

Pode ser avaliada pela determinação da concentração de potássio na urina, corrigida em função da concentração urinária, o que significa "transferir-la" para o néfron distal (recorde-se que no ducto coletor ocorre a reabsorção de água e pouco ocorre em relação ao potássio). Essa concentração do potássio é posteriormente analisada em relação à concentração do potássio plasmático, fundamento do teste clínico "gradiente transtubular do potássio"^{22,24}.

A concentração de potássio no túbulo contorneado distal (TCD), que representa o potássio aí secretado, depende da reabsorção distal do sódio e da presença de ânions na luz tubular. Disso ocorre que a maior reabsorção do sódio ou a menor reabsorção de ânions respondem pelos casos de maior secreção de potássio.

A maior reabsorção de sódio provoca o aumento do gradiente elétrico da célula para a luz tubular, com aumento da negatividade na luz, o que vai "atrair" mais potássio para lá. Essa situação pode ser amplificada quando ânions não-reabsorvíveis estejam presentes na luz tubular, ou a reabsorção dos íons cloreto esteja diminuída em relação do sódio.



Altos níveis de aldosterona^{3,4,5,11,18} são verificados em tumores adrenais ou hiperplasia da cortical adrenal. Em razão da maior reabsorção de sódio que provoca, tais condições clínicas são acompanhadas de aumento do volume do espaço extracelular e conseqüente baixo nível de renina plasmática. Ocorrem, também, níveis elevados de aldosterona (hiperaldosteronismo secundário) em casos de elevação primária da atividade plasmática da renina, como na depleção do volume extracelular, estenose da artéria renal, tumor do aparelho justaglomerular.

Níveis elevados de glicocorticóides, acima da capacidade funcional da enzima 11-beta-hidroxi-esteróide desidrogenase (11β -HSDH) ou inibição enzimática (por licóres - ácido gliciretínico)²⁸, constituem situações em que é "liberada" a ação de mineralocorticóide dos glicocorticóides e, portanto, provoca aumento da reabsorção de sódio²⁹.

Uma nova entidade, talvez mais freqüente do que se imagina, tem sido referida recentemente: o aldosteronismo "controlável" pelo emprego de glicocorticóides¹². Essa situação é o resultado de duplicação genética com produção de aldosterona na zona fasciculada da cortical supra-renal, pela presença, aí, do complexo enzimático da aldosterona sintetase. O emprego terapêutico de glicocorticóides, com o conseqüente "feedback" negativo em relação ao ACTH, faz contornar a doença, caracterizada por sinais de hiperaldosteronismo em jovens.

Na síndrome de Liddle, há aumento dos canais de sódio, em razão de o paciente ter mais condições de reabsorvê-lo, trocando com o potássio intracelular. É como se houvesse hiperaldosteronismo com níveis de aldosterona plasmática extremamente baixos (pela maior reabsorção de sódio, teríamos expansão do volume extracelular)²⁹.

Uma outra possibilidade de haver alta concentração do potássio na luz do néfron distal acontece quando a reabsorção de cloretos está diminuída, como no uso de diuréticos e na síndrome de Bartter³⁰.

Quanto à reabsorção dos ânions, vale frisar que são responsáveis pela manutenção de um lúmen negativo a atrair potássio: os íons cloreto, absorvidos em desproporção (menor) com relação ao sódio e os ânions não-reabsorvíveis, como o bicarbonato, e ânions de sais como a carbenicilina, sulfas, rifampicina³¹, geram condições para a maior excreção de potássio.

FLUXO DO LÍQUIDO TUBULAR

A eliminação do potássio por via renal é favorecida também pelo aumento do fluxo do líquido tubular, que propicia a manutenção de um gradiente de concentração elevado para o potássio, por não acontecer a saturação entre a luz e o interior da célula. Esse fluxo é dependente da presença de solutos, eletrolíticos ou não. Assim, a presença de níveis elevados de sódio, potássio, cloreto, na luz do túbulo, pelo emprego de diuréticos, da glicose no *Diabetes mellitus*, da uréia nas dietas ricas em proteínas, ou a presença de substâncias hipertônicas irão favorecer a hipercaleiúria.

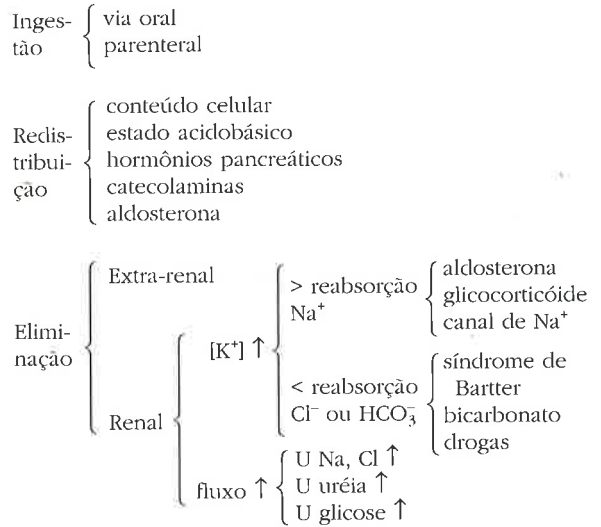
Finalmente, outra condição em que ocorre balanço externo negativo de potássio, e cuja fisiopatogenia é bastante diferente da acima citada, seria a decorrente da perda de potássio pelas diálises. O esquecimento dessa possibilidade pode acarretar conseqüências desagradáveis.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

São conseqüentes à doença primária ou decorrentes da própria hipopotassemia. As manifestações clínicas costumam surgir quando as concentrações plasmáticas estão abaixo de 2,5 a 3mEq/l e incluem fraqueza muscular (que progride até a paralisia), arritmias cardíacas, rbdomiólise (de natureza isquêmica), e algumas alterações funcionais renais, como perda do poder de concentração da urina, estímulo da produção de amônia (pela acidose intracelular) que pode desencadear encefalopatia amoniaca, aumento da reabsorção tubular do bicarbonato, associação com hipertensão arterial³², entre outras.

Por ser a arritmia cardíaca a complicação mais temida de hipopotassemia, e embora nem sempre as alterações da excitabilidade estejam manifestas, a avaliação da atividade cardíaca, por meio de estudos por eletrocardiograma ou cardioscópios, deve sempre ser realizada. Estando presentes alterações, estas devem ser tratadas antes mesmo da pesquisa da etiologia. As alterações mais significativas incluem o retardo da repolarização ventricular, prolongando a duração do período refratário e predispondo ao aparecimento de arritmias^{7,32,33}.

SINOPSE DA HIPOPOTASSEMIA



HIPERPOTASSEMIA

A hiperpotassemia, a mais temida das complicações do balanço do potássio, é diagnosticada quando a concentração plasmática do potássio excede a 5mEq/l. Acompanhando a linha de raciocínio usada para se rastrear a etiologia da hipopotassemia, chegaremos à conclusão de que ela pode-se originar de um excesso na entrada, superior à excreção, de distúrbios na redistribuição interna, com translocação no sentido interior-exterior da célula, ou de diminuição na excreção, principalmente pela via renal, já que a via digestiva somente afetará o balanço do potássio caso a via renal esteja comprometida.

Considerada por muitos autores como a causa mais freqüente de "achado laboratorial, indicando aumento da concentração plasmática do potássio", a pseudo-hiperpotassemia é uma situação que deve ser afastada antes de se pesquisar a etiologia de uma verdadeira hiperpotassemia.

Na pseudo-hiperpotassemia, a translocação interior-exterior ocorre *in vitro*. A difícil colheita do sangue, o turbilhão provocado ao se injetar o sangue no frasco de colheita, seu transporte até o laboratório, a determinação química do potássio após o sangue haver se coagulado, casos de trombocitose ou leucocitose, ocasiões em que o potássio sai da célula após o sangue ter sido coletado, colocam-se entre as principais causas. Isso tudo não se considerando os erros cometidos pelo próprio laboratório.

ENTRADA-INGESTÃO

A menos que a excreção renal esteja comprometida, a ingestão do potássio por via oral, não costuma provocar casos clínicos graves de hiperpotassemia.

A introdução do potássio por via parenteral (sangue estocado, drogas que contenham potássio em sua composição como a penicilina) pode ocorrer, assim como a passagem para o sangue de potássio "estocado" na luz intestinal em casos de íleo paralítico. Ocorrendo essa entrada rápida para o espaço intravascular, ou em quantidades elevadas, é possível que se desenvolvam alterações da condução nervosa ou da atividade muscular, a ponto de ameaçar a vida do paciente. Assim, quantidades superiores a 30-40mEq/hora são perigosas para o paciente. Quando houver a necessidade da infusão dessa quantidade, deve ser rigorosamente acompanhada por médico e o paciente monitorizado.

REDISTRIBUIÇÃO INTRA-EXTRACELULAR

Em sua avaliação, certos itens merecem ser considerados por serem não somente provocadores, mas também, potencializadores de casos de hiperpotassemia de origem renal: conteúdo celular do potássio, osmolalidade plasmática, estado acidobásico, insulina, catecolaminas, aldosterona.

Conteúdo celular

Sendo o interior da célula o habitat natural do potássio, é evidente que exercícios físicos, traumatismos musculares, despolarização muscular, hemólise, lise de tumores, resolução de hematomas, necrose hepática^{8,10}, enfim, todo processo que comprometa a integridade celular, tornam-se causa de hiperpotassemia.

Osmolalidade plasmática

Tendo como explicação o mecanismo do "trade-off", ocorre a saída de potássio junto da água intracelular, quando houver gradiente de osmolalidade favorável. Hiperglicemia e substâncias hipertônicas podem provocá-la. Isoladamente, não são muito importantes. Sua importância é no agravamento da hiperpotassemia renal.

Estado acidobásico

Nas acidoses metabólicas, o excesso de prótons extracelulares é tamponado por mecanismos extra e intracelulares. Ao entrar para o interior da

célula, e com a necessidade de se manter a eletro-neutralidade, os ânions devem acompanhar o H⁺, ou os cátions devem deixar a célula (caso do potássio), provocando, como consequência, a hiperpotassemia. A entrada de cloreto junto ao H⁺ não costuma ser proporcional, ao contrário do que ocorre com os ânions orgânicos (lactato, beta-hidroxibutirato, acetoacetato).

Conclusão: a hiperpotassemia é acentuada nas acidoses metabólicas não-orgânicas (ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico) e pouco acentuada nas acidoses orgânicas⁹. Por razões não muito bem justificadas, não se observam casos significativos de hiperpotassemia nas acidoses respiratórias (talvez, as taxas elevadas de bicarbonato mantenham o potássio na célula)¹¹.

Insulina

Como a insulina estimula a bomba de Na⁺-K⁺-ATPase, é responsável pela queda da concentração de potássio plasmático. Portanto, seu déficit funcional (*Diabetes mellitus*, desnutrição crônica, insuficiência renal) ou a liberação funcional de glucagon (em todas as situações clínicas que favoreçam o estresse) constituem condições favoráveis para o desenvolvimento de hiperpotassemia.

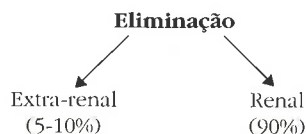
Baseando-se nesse tipo de desempenho funcional é que ela é utilizada como agente terapêutico do distúrbio ora em questão.

Catecolaminas

Seu papel clínico nas hiperpotassemias decorre, principalmente, do uso de bloqueadores beta-2 que, associados a outros fatores, permitem o desenvolvimento da hipercalemia.

Aldosterona

Embora seja importante lembrar que sua ação mais significativa seja a renal, pode, em condições clínicas associadas a baixas concentrações, como quando se utilizam os inibidores da enzima conversora da angiotensina, colaborar para o aparecimento ou o agravamento da hiperpotassemia. Situações similares são observadas quando se faz uso de inibidores das prostaglandinas (anti-inflamatórios não-esteróides, ciclosporina), responsáveis pela inibição da secreção de renina.



A eliminação deficiente de potássio por vias extra-renais carece de importância clínica, pois, primariamente, não provoca hiperpotassemia. Conforme já salientado, seu valor reside nos casos em que a principal via de eliminação, a renal, está comprometida¹³.

RENAL

É de se esperar que, nas hiperpotassemias, a concentração urinária (devidamente corrigida em razão da reabsorção de água) seja, pelo menos, oito vezes maior do que a concentração plasmática do potássio, no intuito de o organismo se desvencilhar do seu excesso. Essa verificação, à “beira do leito”, é realizada pela aplicação do cálculo do “gradiente transtubular do potássio”.

$$GTTK = U_{[K^+]} / U / P_{osm} / P_{[K^+]}$$

Caso essa eliminação prevista não ocorra, com certeza estaremos junto a uma situação clínica de hiperpotassemia de origem renal.

Quais podem ser as razões de uma eliminação renal deficiente?

$$U_K = U_{[K^+]} \cdot V$$

Considerando-se a quantidade de potássio na urina (U_K), conclui-se que pode se dever a uma baixa concentração ou a um baixo fluxo de líquido tubular.

CONCENTRAÇÃO DO POTÁSSIO

[K⁺] diminuída no túbulo contorneado distal

- menor reabsorção de sódio – baixa bioatividade de aldosterona
- maior reabsorção de cloreto – “shunt” de cloreto (pseudo-hipoaldosteronismo II)⁹
- inibição dos canais de sódio – drogas (ciclosporina)
- pseudo-hipoaldosteronismo clássico

Na primeira eventualidade, na qual acontece diminuição da reabsorção do sódio, por perda urinária, com conseqüente diminuição do volume do espaço extracelular e níveis de renina plasmática elevados, as causas devem-se à diminuição da atividade biológica da aldosterona. Entre elas destacam-se:

1. destruição funcional da zona cortical glomerulosa (heparina), defeitos enzimáticos da síntese da aldosterona¹², tumores ou hemorragias adrenais;
2. estados patológicos em que a taxa de renina plasmática esteja, primariamente, diminuída¹ (nefrites intersticiais, uso de antiinflamatórios

não-esteróides, nefropatia diabética, lúpus disseminado, AIDS, inibidores da enzima de conversão da angiotensina): nessa situação, os pacientes costumam apresentar, concomitantemente, insuficiência renal (70%) e acidose metabólica (50%);

3. inibidores farmacológicos da aldosterona (espironolactona, amilorida);
4. acidose tubular renal tipo 4 (diabéticos)^{34,35}.

Na segunda eventualidade, quando há maior reabsorção de íons cloreto, o volume do espaço extracelular se apresentará elevado, com níveis plasmáticos baixos de renina. Essa situação, “shunt” de cloreto, constitui o quadro de pseudo-hipoaldosteronismo tipo II³⁴ (síndrome de Gordon), diferente do pseudo-hipoaldosteronismo clássico, tipo I, na qual se verifica depleção do volume extracelular, com níveis plasmáticos elevados de renina. A reabsorção excessiva do ânion dificulta a eliminação do potássio, pelo baixo gradiente elétrico gerado no túbulo contorneado distal.

Pensar, ainda, em uma terceira eventualidade, decorrente da inibição dos canais de sódio, que podem ser resultados do uso de drogas (sulfas).

O pseudo-hipoaldosteronismo é uma doença genética, rara, com resistência sistêmica à aldosterona.

FLUXO TUBULAR

Fluxo do líquido tubular baixo

- baixa concentração de eletrólitos
 - volume efetivo baixo
 - uso de diuréticos (prévio)
- baixa concentração de osmóis
 - uréia baixa em dietas hipoprotéicas ou anabolismo recente

O fluxo tubular, quando diminuído, altera o gradiente de concentração célula-túbulo para o potássio, diminuindo sua excreção. É o que acontece em situações clínicas acompanhadas de volume circulatório renal efetivo diminuído.

Pode também estar diminuído nas dietas hipoprotéicas e em anabolismo recente, pela redução da eliminação da uréia.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

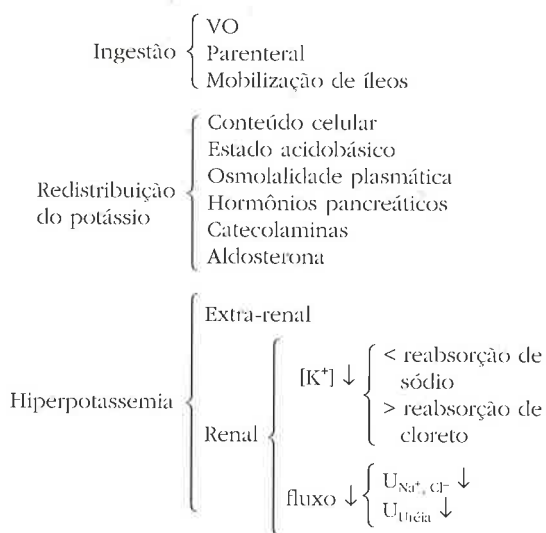
A exemplo do que acontece com a hipopotassemia, nas hiperpotassemias as manifestações clínicas relacionam-se com a doença provocadora do distúrbio ou ao próprio distúrbio. Nessa última eventualidade, devemos incluir fraqueza muscular que pode evoluir até a paralisia; manifestações cardíacas caracterizadas por hiperexcitabilidade

(inibindo a despolarização espontânea) mais acentuadas se associadas a hipocalcemia; convulsões e dilatação de vasos sanguíneos (o oposto favorece a rabdomiólise).

A avaliação cardíaca novamente é fundamental. As alterações eletrocardiográficas incluem onda T "em tenda", intervalos PR e QT diminuídos, alargamento de QRS, desaparecimento de ondas P e, cronologicamente, ondas sinusoidais.

O estudo eletrocardiográfico é considerado tão importante nas hiperpotassemias, que, estando presentes alterações, o tratamento clínico da hiperpotassemia deve preceder o diagnóstico diferencial etiológico. O tratamento^{13,19} inclui, em seqüência de aplicação, gluconato de cálcio, glicose-insulina ou bicarbonato, resinas de troca intestinal ou lavagens intestinais, diuréticos ou diálise. A ordem, como se observa, obedece a seqüência natural dos balanços externos e interno do potássio^{7,26,33}.

SINOPSE – HIPERPOTASSEMIA



CASO CLÍNICO

Um caso clínico, a seguir discutido, pode servir para a aplicação das idéias ora apresentadas. Independente do "nome da doença", a elucidação do mecanismo que desencadeia o distúrbio colabora enormemente para a aplicação de um tratamento eficaz.

Uma paciente de 42 anos procura o médico com queixa de cansaço exagerado para realizar esforços mínimos. Nega vômitos, uso de diuréticos ou de qualquer medicamento. Ao exame físi-

co, pressão arterial normal, sem alterações ortostáticas e sem edemas. Os exames laboratoriais mostravam:

Plasma	Urina
Na ⁺ = 141mEq/l	Na ⁺ = 60mEq/l
K ⁺ = 2,1mEq/l	K ⁺ = 130mEq/l
Cl ⁻ = 85mEq/l	Cl ⁻ = 190mEq/l
HCO ₃ ⁻ = 45mEq/l	

Interpretação do caso^{12,36}:

1. Avaliação do volume líquido da paciente
Normal. Não há depleção extracelular, não há hipotensão postural nem hipervolemia, assim como não existe hipertensão arterial ou edema periférico.
2. Avaliação da osmolalidade
A osmolalidade calculada (2 [Na⁺]) é normal e não dispomos da osmolalidade determinada. Não deve, contudo, haver delta osmolal significativo, por não existir comprometimento neurológico compatível com modificação do volume celular.
3. Avaliação do estado acidobásico
Bicarbonato plasmático elevado indica alcalose metabólica ou acidose respiratória. Não há elementos para se pensar em doença respiratória. Alcalose metabólica ao lado de hipocloremia nos faz pensar em vômitos (mesmo com a paciente negando). Mas, se a alcalose fosse dependente da perda de cloreto por via oral, o cloreto urinário seria baixíssimo, o que não ocorre nesse caso. Então, se a hipocloremia não está sendo provocada por perdas digestivas altas nem por diluição do compartimento intravascular (sódio plasmático normal), possivelmente o cloreto esteja sendo espoliado por via renal. O "anion gap" (hiato aniônico) urinário confirma o exposto, revelando que está sendo espoliado junto com sódio e potássio.

$$\text{"Anion gap" urinário : Na}^+ + \text{K}^+ = \text{Cl}^- + 80$$

Alcalose metabólica hipoclorêmica, com cloreto urinário elevado, costuma ocorrer em casos de abuso de diuréticos ou na síndrome de Bartter. A determinação de diuréticos na urina dessa paciente foi negativa, confirmando o que ela afirmava.

Para a existência da síndrome de Bartter, a determinação do magnésio plasmático seria importante. Hipomagnesemia está presente em 25% e em 100% dos casos de síndrome de Gitelman^{16,37,38}, cujo diagnóstico diferencial é de exclusão.

Por distúrbio do balanço interno, a alcalose poderia causar a hipopotassemia. Mas, mais do que ser a causa primária, costuma ser agravante da situação.

4. Avaliação do potássio

O diagnóstico de hipopotassemia é significativo e justifica o sintoma da paciente. Resta saber sua causa. Vamos acompanhar os balanços externo-interno do potássio para chegar a essa causa: ingestão, redistribuição, eliminação.

Ingestão

Não há, na história clínica, nenhum fato que possa imputar à ingestão deficiente a causa do distúrbio ou seu agravamento.

Redistribuição

Encontramos aqui uma alteração do estado ácido-básico: alcalose metabólica, não dependente de perdas digestivas.

Pode ser causa, mas provavelmente por esse mecanismo só haverá agravamento do caso.

Eliminação

- a) Intestinal – faltam elementos na história para se pensar nessa possibilidade.
- b) Renal – falta de fluxo circulatório não deve ser, pois há eliminação de osmóis na urina e não existem sinais compatíveis com volume circulatório efetivo diminuído.

A concentração do potássio na luz tubular, determinada pela gradiente transtubular, revela a presença de quantidade de potássio superior à expectativa, em se tratando de hipopotassemia. Podemos, assim, afirmar que a hipopotassemia da paciente é de causa renal: possivelmente por síndrome de Bartter³¹.

O que estaria provocando esse aumento de secreção? Poderíamos incluir como causas a presença de fluxo tubular distal aumentado; a presença de ânion não reabsorvível (bicarbonato), mantendo a luz sempre negativa; o fenômeno do “escape” do sódio extracelular, diminuindo a volemia “efetiva” e estimulando a secreção de aldosterona (hiperaldosteronismo secundário); a alcalose intracelular, em decorrência da alcalose sistêmica, favorecendo a secreção do potássio. Juntos, vão colaborar com a perda aumentada do potássio.

Desde que a síndrome em si não tenha, atualmente, cura, o entendimento da razão da hipercaleiúria ajuda o tratamento sintomático do paciente, que consiste em se tentar diminuir a oferta sódica ao túbulo distal, ao bloqueio da aldosterona, principalmente com o emprego da espironolactona. A administração de magnésio, limitada pela diarreia que costuma provocar, colabora com o

tratamento, assim como se levanta a possibilidade do emprego de antiinflamatórios não-esteróides para bloquear as prostaglandinas vasodilatadoras, elevadas na síndrome¹⁶.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ROSE BD: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 3rd ed, Singapore, Mc Graw-Hill International Editions, 1989, pp 166-174, 539.
2. LEAF A, COTRAN R: *Renal Pathophysiology*, New York, Oxford University Press, 1976, pp 108-133.
3. TANNEN RL: Potassium Metabolism, *Semin Nephrol* 7: 171-273, 1987.
4. SHAYMAN JA: Potassium, in: *Renal Pathophysiology*, edited by Shayman JA, Philadelphia, JB Lippincott Company, 1995, pp 53-72.
5. SHARMA K, COX M: Potassium homeostasis, in: *Workshops in Fluid and Electrolyte Disorders*, edited by Szerlip HM, Goldfarb S, New York, Churchill Livingstone Inc, 1993, pp 71-96.
6. FIELD MJ, BERLINER RW, GIEBISCH GH: Regulation of renal potassium metabolism, in: *Maxwell-Kleeman's Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 5th ed, edited by Narins RG, Singapore, McGraw-Hill Inc, 1994, pp 147-174.
7. TANNEN RL: Potassium disorders, in: *Fluids and Electrolytes*, 3rd ed, edited by Kokko JP, Tannen RL, Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, pp 11-199.
8. DUBOSE JR TD: Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis: pathophysiologic insights. *Kidney Int* 51:591-602, 1997.
9. ADROGUE HJ, WESSON DE: *Potassium*, Houston, Blackwell Scientific Publications 1992.
10. PETERSON LN, LEVI M: Disorder of potassium metabolism, in: *Renal and Electrolyte Disorders*, 5th ed, edited by Schrier RW, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 192-240.
11. SALEM MM, ROSA RM, BATTLE DC: Extrarenal potassium tolerance in chronic renal failure: implications for the treatment of acute hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 18:421-440, 1991.
12. KURTZMAN NA, GONZALEZ J, DEFONZO R, GIEBISH G: A patient with hyperkalemia and metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 15:333-356, 1990.
13. KAMEL KS, QUAGGIN S, SCHEICH A, HALPERIN ML: Disorders of potassium homeostasis: an approach based on pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 24:597-613, 1994.
14. BLACK RM: Rose and Black's clinical problems, in: *Nephrology*, New York, Little Brown and Company, 1996, pp 74.
15. PEREZ GO, PELLEJA R, OSTER JR: Renal tubular hyperkalemia. *Am J Nephrol* 2:109-114, 1982.
16. RABINOWITZ L: Aldosterone and potassium homeostasis. *Kidney Int* 49:1738-1742, 1996.
17. ALLON M, SHANKLIN N: Effect of bicarbonate administration on plasma potassium in dialysis patients: interaction with insulin and albuterol. *Am J Kidney Dis* 28:508-514, 1996.
18. NORRIS, KC, LEVINE, B, GANESAN, K: Thyrotoxic periodic paralysis associated with hypokalemia and hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis* 28:270-273, 1996.
19. FONTAINE B, LAPIE P, PLASSART E, TABTI N, NICOLE S, REBOUL J, RIME-DAVOINE CS: Periodic paralysis and voltage-gated ion channels. *Kidney Int* 49:9-18, 1996.
20. HALPERIN ML, GOLDSTEIN MB: *Fluid, Electrolyte and Acid Base Emergencies*, Philadelphia, WB Saunders, 1988, pp 216-219.

21. WEST ML, BENDZ O, CHEN CB, SINGER GG, RICHARDSON RMA, SONNENBERG H, HALPERIN ML: Development of a test to evaluate the transtubular potassium concentration gradient in the cortical collecting duct in vivo. *Miner Electrolyte Metab* 12:226-233, 1986.
22. ETHIER JH, KAMEL KS, MAGNER PO, LEMANN J, HALPERIN ML: The transtubular potassium concentration in patients with hypokalemia and hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 15:309-315, 1990.
23. HALPERIN ML: *The Acid Truth and Basic Facts: with a Sweet Touch: an Enlytment*, 3rd ed, Ontario, Ross Mark Medical Publishers, 1992.
24. CAMPESE VM: Quiz of the month. *Am J Nephrol* 3:285, 1983.
25. ISLAM M, PAUL RV: Correction of metabolic alkalosis by potassium chloride in ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. *Am J Kidney Dis* 28:610-613, 1996.
26. KURTZMAN NA: Quiz of the month. *Am J Nephrol* 4:56, 1984.
27. GARRICK R, ZIYADEH DJ, GOLDFARB S: Bartter's syndrome: a unifying hypothesis. *Am J Nephrol* 5:379-384, 1985.
28. CHENG J, KAHN T: Potassium wasting and other renal tubular defects with rifampin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 4:379-382, 1984.
29. WARNOCK DG: *Hypokalemia in Hypertension*. (abstract), Spring Clinical NFK Meeting, Dallas, 1997, pp 1-10.
30. BOURGOIGNIE JJ, OSTER JR, PEREZ GO, GREEN DF: Disorders of potassium metabolism, in: *Therapy of Renal Diseases and Related Disorders*, 2nd ed, edited by Suki WN, Massri SG, Norwell, Kluwer Academic Publishers, 1991, pp 45-89.
31. BERCOVITCH DD, DAVIDMAN M, LICHTER M: Hyperkalemia provoked by acute hepatic necrosis. *Am J Nephrol* 6:296-301, 1986.
32. NAHUM H, PAILLARD M, PRINGENT A, LEVIEL F, BICHARA M, GARDIN JP, CALATTE JM: Pseudo hypoaldosteronism type II: proximal renal tubular acidosis and d DAVP – sensitive renal hyperkalemia. *Am J Nephrol* 6:253-262, 1986.
33. PELLEA R, OSTER JR, PEREZ GO: Hyporeninemic hypoaldosteronism, sodium wasting and mineralocorticoid-resistant hyperkalemia in two patients with obstructive uropathy. *Am J Nephrol* 3:223-227, 1983.
34. SEBASTIAN A, SCHAMBELAN M, SUTTON JM: Amelioration of hyperchloremic acidosis with furosemide therapy in patients with chronic renal insufficiency and type 4 renal tubular acidosis. *Am J Nephrol* 4:287-300, 1984.
35. SCHOOL AC, GEHR TWB: Clinical Assessment of renal function, in: *Textbook of Critical Care*, 3rd ed, edited by Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC, Philadelphia, WB Saunders Company, 1995, pp 1018-1029.
36. CASTRO ACLC, HUEHARA M, VIEIRA CC: *Propedêutica do Equilíbrio Hidroeletrólítico e Ácido-Básico*, Rio de Janeiro, Livraria Atheneu Editora, 1994.
37. MEHROTRA R, NOLPH KD, KATHURIA P, DOTSON L: Hypokalemic metabolic alkalosis with hypermagnesemia and severe hypocalciuria: a new syndrome? *Am J Kidney Dis* 29:106-114, 1997.
38. PETERSON LN, LEVI M: Bartter's syndrome – Gitelman's syndrome, in: *Renal and Electrolyte Disorders*, 5th ed, edited by Schrier RW, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp 215-216.

PAPÉIS FISIOLÓGICOS E FISIOPATOLÓGICOS DAS K^+ -ATPases RENAIIS

Maurício Younes-Ibrahim

Alain Doucet



INTRODUÇÃO

Desde a sua descoberta, há 40 anos¹, a enzima Na^+ - K^+ -ATPase aparece como a principal ATPase transportadora de íons nas células dos eucariotas superiores (vertebrados e invertebrados). A Na^+ - K^+ -ATPase é uma proteína ubiquitária, inserida na membrana plasmática, que acopla a hidrólise de ATP à translocação de Na^+ e de K^+ por meio da membrana, bombeando estes íons em sentido contrário aos seus gradientes eletroquímicos. Dessa forma, a Na^+ - K^+ -ATPase assegura a conversão da energia contida no γ -éster-fosfato da molécula de ATP em energia eletroquímica, representada pelos gradientes de Na^+ e de K^+ que ela gera e mantém por meio da membrana celular. Ao serem formados, estes gradientes de Na^+ e de K^+ servem como fonte de energia tanto para funções celulares de "house-keeping" como para algumas funções específicas das células especializadas. Por exemplo, nas células epiteliais do epitélio tubular renal, direciona o transporte vetorial de solutos e de água por meio da camada celular e contribui assim para a manutenção do volume e do balanço osmótico dos fluidos extracelulares. A importância da Na^+ - K^+ -ATPase na biologia moderna pode ser dimensionada pela concessão ao seu descobridor, JC Skou, do Prêmio Nobel de Química de 1997, ainda que sua descoberta tenha sido feita nos anos 50.

As primeiras evidências da existência de uma H^+ - K^+ -ATPase, implicada na secreção ácida da mucosa gástrica, remontam aos trabalhos de Harris e Edelman² que, desde 1960, mostraram a dependência deste processo em relação aos íons K^+ .

Em 1973, Ganser e Forte³ descreveram uma atividade ATPásica estimulada pelo K^+ nas células da mucosa gástrica que não era sensível à ouabaína, característica que a diferenciaria da Na^+ - K^+ -ATPase. Esta H^+ - K^+ -ATPase gástrica permuta os prótons intracelulares pelos íons K^+ extracelulares. Como nas células gástricas parietais, os íons K^+ também são reciclados com os íons Cl^- por meio da membrana luminal, resultando numa secreção final de HCl. Ao contrário da Na^+ - K^+ -ATPase, que é ubiquitária, a H^+ - K^+ -ATPase tem apresentado distribuição órgão-específica e, ainda que outras H^+ - K^+ -ATPases tenham sido descritas em diferentes órgãos (rim, cólon, útero), a distribuição tecidual das H^+ - K^+ -ATPases é muito mais restrita que a da Na^+ - K^+ -ATPase.

As homologias de seqüência obtidas por clonagem molecular revelam claramente que a H^+ - K^+ -ATPase e a Na^+ - K^+ -ATPase são proteínas estreitamente relacionadas. Em passado recente, poderia parecer difícil distinguir estas duas ATPases baseando-se em suas especificidades catiônicas ou em suas propriedades farmacológicas. Assim sendo, consideraremos as propriedades das K^+ -ATPases em geral, com ênfase especial na Na^+ - K^+ -ATPase, que permanece como o arquétipo das K^+ -ATPases.

Neste capítulo, revisaremos sucessivamente: a) as propriedades gerais das K^+ -ATPases, com destaque para as semelhanças e as diferenças entre a H^+ - K^+ -ATPase e a Na^+ - K^+ -ATPase; b) a análise das diferentes K^+ -ATPases presentes no rim com a discussão de suas funções; c) as considerações sobre o possível envolvimento destas subclasses de ATPases nos estados patológicos.

PROPRIEDADES GERAIS DAS K^+ -ATPases

A principal propriedade da Na^+ - K^+ -ATPase é bombear os íons Na^+ intracelulares para fora e os íons K^+ para dentro da célula, à custa da hidrólise de ATP. Assim sendo, tanto pode ser considerada um transportador iônico (bomba de sódio) como uma enzima (Na^+ - K^+ -ATPase). Entretanto, é essencial perceber nestas definições que são dois aspectos pertencentes a uma mesma função, executada por um único complexo protéico.

DEPENDÊNCIA DOS CÁTIONS MONOVALENTES

Há 40 anos, Skou¹ observou que as frações mirossômicas preparadas de nervo periférico de caranguejo apresentavam atividade hidrolítica de ATP ativada por Na^+ e K^+ , em concentrações iônicas usualmente encontradas, respectivamente, nos fluidos intra e extracelular. Assim, um requisito fundamental na caracterização da atividade da Na^+ - K^+ -ATPase foi a necessidade da presença simultânea de ambos os íons Na^+ e K^+ para seu funcionamento.

A atividade da Na^+ - K^+ -ATPase é estimulada por uma cooperatividade positiva para o Na^+ (pela face citosólica da membrana), cujo $K_{0,5}$ aparente se encontra na faixa de 5 a 15mM e o $\dot{V}_{máx}$ entre 60 e 100mM de Na^+ . Como as concentrações intracelulares de Na^+ situam-se entre 5 e 20mM, a Na^+ - K^+ -ATPase funciona fisiologicamente, nas diferentes células do organismo, bem abaixo de seu $\dot{V}_{máx}$. Assim, qualquer aumento na concentração de Na^+ intracelular estimula a atividade da Na^+ - K^+ -ATPase a bombear mais Na^+ para fora da célula, o que contribui para a restauração das concentrações iniciais do Na^+ intracelular. Inversamente, qualquer redução na concentração de Na^+ intracelular diminui a atividade da bomba, visando também a manutenção da homeostasia celular. Pelo lado extracelular da membrana, a Na^+ - K^+ -ATPase é estimulada pelos íons K^+ , com um $K_{0,5}$ aparente na faixa de 0,5 a 1,5mM. Assim sendo, fisiologicamente, a concentração de K^+ extracelular não representa um fator limitante para a atividade da Na^+ - K^+ -ATPase, exceto nos casos de hipocalcemia.

A presença de Na^+ intracelular é absolutamente necessária para o funcionamento da Na^+ - K^+ -ATPase, podendo apenas ser substituído pelo lítio (Li^+), que é comprovadamente transportado pela bomba (embora em níveis menores que o Na^+), como já demonstrado nas células tubulares renais e nas dos eritrócitos humanos. Como a concentração de Li^+ no organismo é muito baixa, esta substituição é desprovida de importância fisiológica, exceto quando o Li^+ é usado com finalida-

des terapêuticas. A seletividade da bomba é menor para o K^+ , já que ele pode ser substituído tanto pelo rubídio quanto pelo amônio, com afinidade e eficiência equivalentes. O transporte de NH_4^+ (para dentro das células) realizado pela Na^+ - K^+ -ATPase, em substituição ao K^+ , adquire relevância fisiológica na região medular renal, na qual este processo participa da reciclagem da NH_4^+ . Por outro lado, se o transporte de Rb^+ pela Na^+ - K^+ -ATPase não tem significado fisiológico, representa uma ferramenta preciosa para o estudo da bomba de Na^+ , pois, em função da duração de sua meia-vida (± 18 dias vs 12 horas), o isótopo radioativo $^{86}Rb^+$ é muito mais fácil de ser manipulado do que o $^{42}K^+$.

A dependência e a seletividade da H^+ - K^+ -ATPase gástrica em relação aos íons K^+ extracelulares são muito similares àquelas descritas para a Na^+ - K^+ -ATPase, sobretudo para o transporte de íons NH_4^+ . Entretanto, estudos da reconstituição da H^+ - K^+ -ATPase gástrica⁴ e das propriedades de uma H^+ - K^+ -ATPase nativa de células renais⁵ demonstraram que o íon Na^+ poderia agir como um agonista parcial do íon K^+ (atividade H^+ - $K^+(Na^+)$ -ATPase). Por razões técnicas evidentes, a dependência da atividade da H^+ - K^+ -ATPase em relação aos íons H^+ intracelulares não pode ser definida segundo os critérios cinéticos habituais. Se a H^+ - K^+ -ATPase gástrica parece ser muito específica para os íons H^+ intracelulares, um estudo recente sobre H^+ - K^+ -ATPase clonada a partir do cólon (ver adiante) e expressa em oócito de *Xenopus* indica que o íon Na^+ também poderia substituir o próton (atividade H^+/Na^+ - K^+ -ATPase). Por estes motivos, em certas condições, a diferença entre Na^+ - K^+ -ATPase e H^+ - K^+ -ATPase não pode ser feita baseada apenas em suas especificidades iônicas.

ESTEQUIOMETRIA DAS K^+ -ATPases

Como já foi indicado anteriormente, a energia necessária para mover íons H^+ , Na^+ e K^+ por meio da membrana celular (contra seus gradientes eletroquímicos) é fornecida pela hidrólise de uma "molécula rica em energia", a molécula de ATP. O verdadeiro substrato das K^+ -ATPases não é apenas o ATP, mas o complexo Mg^{++} -ATP. Esta dependência pelo Mg^{++} não é absoluta, e outros cátions divalentes (Mn^{++} e Co^{++}) podem substituir o Mg^{++} . Porém, deve ser enfatizado que a maioria dos cátions divalentes (em particular o Ca^{++} , mas também Fe^{++} , Zn^{++} , Cu^{++} , Ba^{++} , Sr^{++} e Be^{++}) são inibidores das atividades da ATPase.

Admite-se que, para cada molécula de ATP hidrolisada, a Na^+ - K^+ -ATPase transporta $2K^+$ e

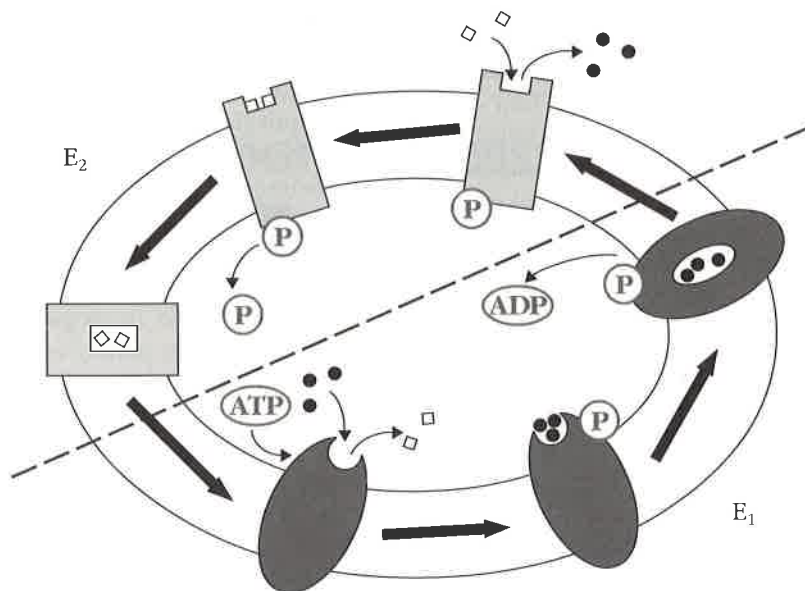


Figura 2.1 – Modelo mostrando as interações entre os movimentos de cátions, a fosforilação e as mudanças de conformação (E_1 - E_2) da Na^+ - K^+ -ATPase durante o ciclo catalítico. Na^+ e K^+ são representados por círculos negros e quadrados brancos, respectivamente.

$3Na^+$. De acordo com esta estequiometria, $1ATP:2K^+:3Na^+$, a eficiência termodinâmica da Na^+ - K^+ -ATPase (dada pela relação entre o trabalho eletroquímico necessário para transportar íons Na^+ e K^+ por meio da membrana celular sobre aquele liberado pela hidrólise de ATP) é de cerca de 60 a 70%. Uma outra conseqüência importante desta estequiometria 3:2 é que a Na^+ - K^+ -ATPase é eletrogênica e, assim, sua atividade modifica o potencial de membrana (ver a seguir).

A estequiometria da H^+ - K^+ -ATPase gástrica é $1ATP:1K^+:1H^+$. Assumindo como sendo 6 o gradiente de pH entre os compartimentos intra (pHi 7,2) e extracelular (suco gástrico pH 1,2), a eficiência energética da H^+ - K^+ -ATPase gástrica também é da ordem de 60 a 70%. Foi também verificado que a H^+ - K^+ -ATPase gástrica não é eletrogênica, pois não modifica o potencial de membrana. A estequiometria e a eletrogenicidade das H^+ - K^+ -ATPases “não-gástricas”, em particular H^+ - K^+ -ATPases renais, não são conhecidas. Uma relação $1ATP:2K^+/2H^+$ é termodinamicamente possível para as H^+ - K^+ -ATPases renais, assumindo que o gradiente de pH transmembrana destas células não excede a 2 unidades de pH.

CICLO CATALÍTICO DAS K^+ -ATPases

Na^+ - K^+ -ATPase e H^+ - K^+ -ATPase pertencem ao grupo das ATPases do tipo P (que também inclui a Ca^{++} -ATPase), pois têm uma fosforilação intermediária em seus ciclos. Estas ATPases são também

chamadas do tipo E_1 - E_2 por exibirem duas conformações que podem ser (E_1P - E_2P) ou não (E_1 - E_2) fosforiladas. Ambas as conformações da Na^+ - K^+ -ATPase são caracterizadas: por suas respectivas afinidades iônicas (Na^+ e K^+) e para o ATP e pela formação molecular facilitadora para o acesso de cátions nos locais da enzima localizados nas faces interna e externa da membrana celular. A conformação E_1 confere uma alta afinidade para o ATP e para o Na^+ (face interna) e baixa afinidade para o K^+ (face externa), enquanto a conformação E_2 apresenta baixa afinidade para o Na^+ e alta afinidade para o K^+ . A Na^+ - K^+ -ATPase cicla por meio destas diferentes conformações, segundo o modelo de Albers-Post^{6,7} (Fig. 2.1). Exceto pela diferença na estequiometria e pelo fato de que o H^+ substituir o Na^+ , o mesmo ciclo reacional pode ser aplicado à H^+ - K^+ -ATPase.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DAS K^+ -ATPases

Vanadato – como o vanadato contaminava algumas preparações comerciais de ATP^{8,9}, a ação inibidora da Na^+ - K^+ -ATPase pelo óxido vanadato foi descoberta por acaso. Posteriormente, revelou-se um inibidor da atividade de todas as ATPases do tipo P. O vanadato liga-se ao sítio de fosforilação da enzima pelo lado citosólico da membrana (atua como estrutura análoga ao fosfato) e bloqueia a proteína na sua configuração E_2 . Embora na ocasião da descoberta de sua propriedade ini-

bidora tenha surgido a proposta de que o vanadato pudesse atuar como um eventual modulador fisiológico da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, essa possibilidade é hoje pouco considerada, pois sabe-se que na célula o vanadato é preferencialmente reduzido a vanadil e este não apresenta efeitos sobre as ATPases.

Ouabaína – os glicosídeos cardíacos são naturais e potentes inibidores da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ¹⁰ e largamente utilizados tanto clínica como experimentalmente. Destas substâncias, a ouabaína (Fig. 2.2) ou G-estrofantina é a droga mais utilizada devido a sua melhor (embora limitada) solubilidade em água. A ouabaína liga-se em local extracelular da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ quando a enzima se apresenta em sua conformação E_2 . A ouabaína reduz a afinidade da bomba para o K^+ , e vice-versa, atuando assim como um inibidor competitivo com o este íon¹¹. Por este motivo, a intoxicação digitálica é clinicamente mais grave em pacientes hipocalêmicos. Por impedir a ligação com o K^+ , a ouabaína também impede a desfosforilação da enzima¹² e a transconformação de E_2 para E_1 . A afinidade da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ para a ouabaína varia em uma faixa larga (concentrações de nano a milimolar) entre as diferentes espécies animais (ratos e camundongos são os mais resistentes à ouabaína) e

entre órgãos e células de uma dada espécie (células renais são menos sensíveis que as cerebrais e cardíacas). Estas diferenças farmacológicas também permitem assinalar a heterogeneidade molecular da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (ver a seguir).

Durante 40 anos, a ouabaína tem sido considerada um inibidor altamente específico para a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. A $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ gástrica, apesar das grandes semelhanças estruturais e funcionais com a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, não se mostrou sensível à ouabaína. Entretanto, conforme foi recentemente demonstrado, a ouabaína inibe outras isoformas de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ^{5,13-15}. Além disso, nas $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPases}$ sensíveis à ouabaína, o glicosídeo também se mostrou competitivo para com o íon K^+ .

Omeprazol – sendo a $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ o verdadeiro motor celular envolvido na acidificação do suco gástrico, constitui-se em um alvo ideal para o tratamento da úlcera péptica. Este conceito levou ao desenvolvimento de drogas como o omeprazol (Fig. 2.2), que é atualmente usado no tratamento de úlceras gástricas e duodenais. O omeprazol é uma pró-droga inativa acumulada e ativada especificamente nos canalículos das células parietais gástricas¹⁶. É uma base fraca ($\text{pK}_a = 4$) que, em pH fisiológico, se encontra em sua forma neutra e se difunde livremente por meio das mem-

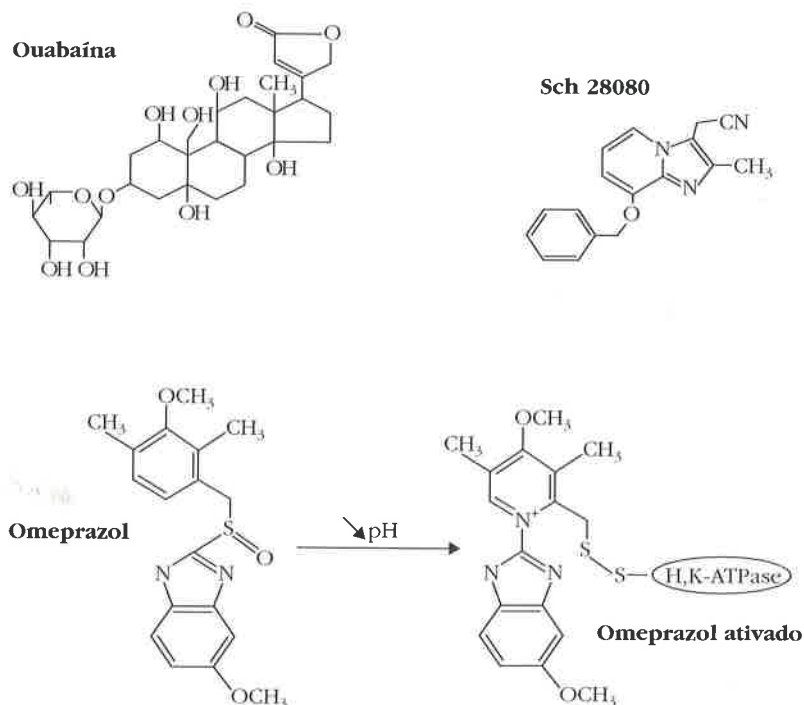


Figura 2.2 – Estrutura dos inibidores das $\text{K}^+\text{-ATPases}$.

branas pelos compartimentos intra e extracelulares. Em um pH muito baixo, como o existente nos canalículos das células gástricas parietais (pH = 1), o omeprazol é protonado, o que dificulta sua permeabilidade e assegura sua fixação nestes canalículos. Além disso, em pH ácido, é rapidamente convertido em uma forma sulfonamida (Fig. 2.2) que se liga de maneira co-valente aos grupos sulfidril da H^+-K^+ -ATPase, inibindo assim a atividade da enzima. Este mecanismo único de endereçamento e de ativação do omeprazol nos canalículos das células parietais concorre para sua especificidade sobre a H^+-K^+ -ATPase gástrica e para a ausência de seus efeitos sobre as H^+-K^+ -ATPases de outros tecidos, inclusive o renal.

Sch 28080 – detectou-se, entretanto, que a forma ativa do omeprazol não é específica para a H^+-K^+ -ATPase, já que pode inibir outras proteínas por meio de ligações de seus resíduos SH. Como consequência, a pré-ativação ácida do omeprazol não pode ser utilizada *in vitro* como uma droga inibidora específica para a H^+-K^+ -ATPase. Mais recentemente, foram desenvolvidos inibidores mais específicos da H^+-K^+ -ATPase, como a imidazopiridina Sch 28080 (Fig. 2.2)¹⁷. O Sch 28080 inibe a H^+-K^+ -ATPase por competição com o K^+ ¹⁷. Entretanto, deve ser assinalado que nem todas as

H^+-K^+ -ATPases têm as mesmas sensibilidades para o Sch 28080 e que ainda, quando expressa em oócito de *Xenopus*, existem evidências de que a isoforma colônica da H^+-K^+ -ATPase seja insensível ao Sch 28080¹⁴. Por outro lado, o Sch 28080 permanece sendo um inibidor específico para as H^+-K^+ -ATPases e, em particular, não modifica a atividade Na^+-K^+ -ATPase.

ESTRUTURA DAS K^+ -ATPases

A purificação da Na^+-K^+ -ATPase e da H^+-K^+ -ATPase a partir de tecidos ricos nestas enzimas, como os rins¹⁸ e estômago¹⁹, bem como suas clonagens moleculares²⁰⁻³⁰ mostraram que ambas as K^+ -ATPases são compostas por duas subunidades (α e β), associadas em uma relação molar de 1:1.

As subunidades maiores, chamadas α , têm peso molecular em torno de 110kD e são predominantemente expostas no lado citosólico da membrana. Apresentam todas as propriedades já descritas (sítios de ligação para H^+ e Na^+ e para ATP; fosforilação no lado citoplasmático; locais de ligação para K^+ e ouabaína ou Sch 28080 no lado extracelular) e por isso é considerada a subunidade catalítica da enzima (Fig. 2.3A). Baseados no esquema derivado da hidropatia dos DNAC inferi-

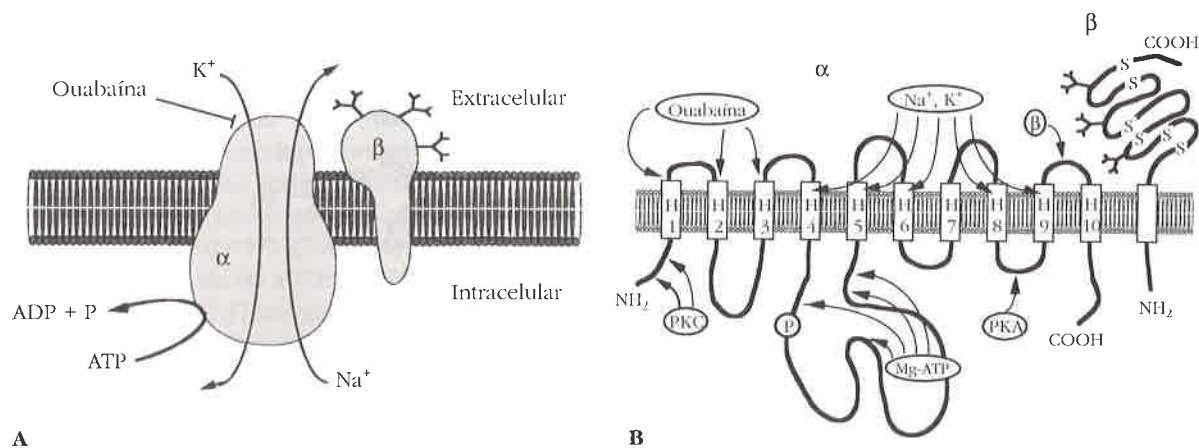


Figura 2.3 – Estrutura molecular da Na^+-K^+ -ATPase. **A)** Organização geral das subunidades α e β na membrana situando os sítios de interação da subunidade catalítica com o Na^+ , o K^+ , o ATP e a ouabaína. **B)** Modelo proposto de inserção das subunidades α e β na membrana baseado na hidropatia da seqüência de aminoácidos. A subunidade α tem 10 prováveis domínios transmembranários (H_1-H_{10}), com ambos os domínios terminais NH_1 e $COOH$ localizados no lado citosólico da membrana. A maior alça citosólica H_4-H_5 contém o sítio de ligação para o ATP (envolvendo os aminoácidos 356, 501, 710 e 719), bem como o sítio de fosforilação Asp 369). O sítio de ligação para a ouabaína inclui os aminoácidos do final da alça extracelular H_1-H_2 (aminoácidos 111 e 122) assim como o aminoácido 310 localizado no ectodomínio H_3-H_4 . O domínio transmembranário H_1, H_5, H_6, H_8, H_9 estão envolvidos nas ligações aos cátions e ao transporte. O ectodomínio H_7-H_{10} é o sítio de interação com a subunidade β . Os sítios de interação para PKC (Ser 11 e Ser 18) e PKA (Ser 943) estão localizados no N-terminal e na alça curta intracelular H_8-H_9 , respectivamente. A subunidade β tem supostamente apenas um domínio transmembranário, sendo que a maior parte da proteína tem localização extracelular. O domínio extracelular apresenta três ligações dissulfídicas, assim como três sítios de N-glicosilação (isoforma β_1).

dos nas seqüências de seus aminoácidos, os modelos de inserção propostos para as subunidades α apresentam 10 domínios transmembranosos (Fig. 2.3A).

A mutagênese dirigida da subunidade α da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ tem auxiliado na identificação dos domínios funcionais: o domínio intracelular N-terminal está envolvido na fixação de cátions; os ectodomínios $\text{H}_1\text{-H}_2$ e parte do $\text{H}_3\text{-H}_4$ estão envolvidos na ligação à ouabaína. Muitos aminoácidos ao longo da alça do domínio citoplasmático $\text{H}_1\text{-H}_5$ estão envolvidos na ligação com ATP, enquanto o Asp 369, localizado na mesma alça, é o local de fosforilação. Finalmente, o último ectodomínio $\text{H}_9\text{-H}_{10}$ é o local de interação com a subunidade β .

As subunidades β são peptídeos pequenos (cerca de 55kD) com um único domínio transmembranoso e um grande domínio extracelular que apresenta muitos locais de N-glicosilação. Este ectodomínio é responsável pela interação com a subunidade α . Embora a subunidade β não tenha atividade enzimática ou de transporte, sua associação com a α é um requisito absoluto para as atividades das ATPases. O papel da subunidade β da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ tem sido bem caracterizado: participa do endereçamento de novas subunidades α (sintetizadas no retículo endoplasmático, inserem-se na membrana plasmática) e da estabilização das subunidades α na membrana^{31,32}.

A $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ também contém uma subunidade γ (cerca de 10kD), que foi inicialmente copurificada com as subunidades α e β ³³. Mais recentemente, esta subunidade adicional foi clonada³⁴ e quando seu RNAc foi expresso em oócito de *Xenopus*, foi acompanhado da redução da afinidade da bomba para o K^+ ³⁵.

HETEROGENEIDADE MOLECULAR DAS $\text{K}^+\text{-ATPases}$

Muitos dos resultados descritos nos parágrafos precedentes destacaram a heterogeneidade funcional da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ e da $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. A clonagem molecular das diferentes isoformas das subunidades catalíticas das $\text{K}^+\text{-ATPases}$ forneceram então a base molecular para esta heterogeneidade. Até o momento, seis DNAc, de diferentes genes clonados de mamíferos, codificaram-se para as subunidades α de quatro $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPases}$ e de duas $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPases}$. Em adição, foram clonadas ainda duas subunidades β de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ e uma de $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. Experimentos nos quais os RNAc, que codificam para as isoformas α e β específicas, foram co-injetados e expressos em vetores de expressão heteróloga e sugerem que todos os tipos de dímeros $\alpha\beta$ são funcionais.

Entretanto, resta ser demonstrado se todas as combinações entre as isoformas α e β são funcionalmente expressas em células normais. A discussão seguinte, sobre as propriedades destas diferentes isoformas, é feita em torno das subunidades α porque delas dependem a maioria das propriedades das haloenzimas.

Subunidades α da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$

A comparação entre as seqüências de quatro diferentes isoformas da subunidade α da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ em uma dada espécie revela alto grau de conservação, sugerindo a existência de um gene ancestral comum. As quatro isoformas da subunidade α da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (α_1 a α_4) são expressas diferencialmente entre os tecidos: a isoforma α_1 é ubiqüitária e a mais abundante (senão a única) no rim; a expressão da isoforma α_4 é restrita ao testículo, enquanto o sistema nervoso contém principalmente isoformas α_2 e α_3 ³⁶.

Uma diferença funcional bem estabelecida entre as subunidades α é a que se refere à afinidade destas aos glicosídeos cardíacos: a isoforma α_1 é cerca de 1.000 vezes menos sensível à ouabaína que as isoformas α_2 e α_3 ³⁶. A base estrutural para esta diferença vem sendo gradativamente elucidada: a afinidade muito baixa à ouabaína apresentada pela isoforma de α_1 rato resulta da presença de um resíduo de arginina carregado positivamente e de um resíduo de aspartato carregado negativamente no final do primeiro ectodomínio ($\text{H}_1\text{-H}_2$) da subunidade α ³⁷.

As isoformas de subunidades α da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ podem também diferir pelas suas voltagem-dependências. O equilíbrio de potencial da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (potencial de membrana no qual a energia necessária para mover 3Na^+ e 2K^+ por meio da membrana celular é igual à energia liberada pela hidrólise de uma molécula de ATP) é em torno de -280mV . As isoformas α_2 e α_3 , presentes nas células excitáveis (-100 a $+50\text{mV}$), apresentam variações de potencial bem diferentes daqueles encontrados nas células epiteliais (-75 a -25mV), cuja isoforma predominante no rim é α_1 ³⁸⁻⁴⁰. Resta saber se estas diferenças são devidas às propriedades intrínsecas das diferentes isoformas presentes nestes dois tipos de tecidos.

Assim, nos tecidos específicos, a expressão de funcionalidade das isoformas diferentes da subunidade α da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ é acompanhada de conseqüências fisiológicas. E, ainda, que suas propriedades podem ser refinadamente moduladas pela associação de uma isoforma da subunidade β ou pela subunidade γ .

Subunidade α da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$

A distribuição tecidual das duas $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPases}$ clonadas (isoformas gástrica e colônica) é muito mais restrita que a da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$: a isoforma gástrica é quase que exclusivamente expressa no estômago, enquanto a isoforma colônica está presente principalmente no cólon distal, no rim e no útero.

A expressão funcional da subunidade α da $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ gástrica feita em oócitos de *Xenopus*⁴¹ ou em células de inseto Sf-9 infectadas com bacilovírus recombinante⁴² confirma que esta isoforma promove o transporte de H^+ e K^+ , sendo insensível à ouabaína e inibida pelo Sch 28080. Quando expressa em oócitos de *Xenopus*¹⁴, a subunidade α da $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ colônica também promove uma troca H^+ por K^+ que é estimulada pelo K^+ . Entretanto, ela é inibida pela ouabaína e, curiosamente, não é sensível ao Sch 28080. Em contraste, células Sf-9 que expressam a subunidade α da $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ colônica apresentam atividade $\text{K}^+\text{-ATPásica}$ insensível à ouabaína e sensível ao Sch 28080⁴³. A discrepância entre estes resultados pode resultar do uso de diferentes vetores de expressão.

Em estudo de reconstituição, o Na^+ foi descrito atuando como agonista parcial, substituindo o K^+ na $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ gástrica⁴, uma propriedade que não tinha sido relatada na mucosa gástrica nativa. Em relação à $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ colônica, estudo recente indica que poderia transportar Na^+ ao invés de H^+ e funcionar assim como uma $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$.

NATUREZA E FUNÇÃO DAS $\text{K}^+\text{-ATPases}$ RENAIAS

$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ AO LONGO DO NÉFRON

A dosagem da atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ feita nos segmentos microdissecados de néfrons de diferentes espécies de mamíferos tem revelado que a distribuição desta bomba é quantitativamente heterogênea ao longo do néfron⁴⁴. Em todas as espécies estudadas até o momento, a atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ é maior na porção espessa da alça ascendente de Henle e no túbulo contornado distal, intermediária no túbulo contornado proximal e tubo coletor e extremamente baixa nos segmentos finos da alça de Henle.

Conforme já foi mencionado, a isoforma α_1 é a principal subunidade catalítica expressa no rim. Entretanto, com base nas curvas de inibição pela ouabaína e na sensibilidade da enzima a anticorpos específicos, tem sido proposto que uma iso-

forma " α_3 -like" também esteja presente em vários segmentos do néfron^{45,47}. Esta segunda isoforma seria responsável por cerca de 10 a 30% da atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ destes segmentos.

FUNÇÕES DA $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ RENAL

Funções de "house-keeping"

A $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, por si só, não tem outra função senão estabelecer os gradientes dos íons Na^+ e K^+ por meio da membrana celular e, porque é eletrogênico, gerar uma polarização na membrana celular, cuja face interior é negativa. Assim, as funções celulares dependentes da atividade $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (que por definição seriam aquelas funções alteradas pela ouabaína) resultam da capacidade que as diferentes células têm para utilizar este gradiente eletroquímico. Estas funções variam de acordo com o equipamento de proteínas existentes em cada célula, tornando-as capazes de acoplar (direta ou indiretamente) a dissipação do gradiente transmembranoso de Na^+ ou de K^+ a outras funções. Com este enfoque, poderíamos diferenciar as funções do "house-keeping" (entregues às atividades das proteínas ubiquitárias) daquelas ditas específicas, observadas em células especializadas e que exigem a expressão de proteínas específicas. As funções de "house-keeping" incluem a geração e a manutenção da voltagem na membrana (devido à grande condutância das membranas para o K^+ das células em repouso), o controle do volume celular e a concentração intracelular dos íons de H^+ e Ca^{++} (por meio dos contratransportadores Na^+/H^+ e $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$).

Propriedades gerais das células epiteliais renais

A camada de células epiteliais separa compartimentos de composições diferentes e assegura a transferência de água e solutos entre eles. O compartimento seroso é caracterizado pela constância de sua composição, enquanto o mucoso varia bastante ao longo do tempo, e de um epitélio para outro. As células epiteliais são caracterizadas por possuírem uma polarização funcional, já que em suas membranas apicais (em face do compartimento mucoso) têm propriedades de transporte e de permeabilidade diferentes daquelas presentes nas membranas basolaterais (banhadas pelo compartimento seroso em equilíbrio com o plasma sanguíneo). Nas células tubulares, como em todo o epitélio que reabsorve Na^+ , a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ é localizada exclusivamente na membrana

basolateral⁴⁸ e a dissipação passiva do gradiente de Na^+ induzido pela $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ acontece, principalmente, por meio da membrana apical.

A reabsorção de Na^+ é a principal resultante quantitativa da função da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ renal, havendo mesmo relação estreita entre a quantidade de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ e a capacidade de reabsorção de sódio nos diferentes segmentos do néfron⁴⁹. No homem, os rins reabsorvem mais de 600g de Na^+ por dia e utilizam em torno de 2kg de ATP para realizar este processo. Assim, os rins são tecidos ricos em $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, atingindo cerca de 50 milhões de bombas por célula⁵⁰, enquanto os tecidos compostos por células não polarizadas contêm poucas centenas ou milhares de bombas/célula.

A $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ renal energiza não somente a reabsorção de Na^+ , mas também o transporte ativo secundário (reabsorção ou secreção) de grandes quantidades de substâncias variadas, incluindo água, outros íons e solutos. Para ilustrar a grande

variedade de vias acopladas entre a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ e outros transportes, as principais propriedades de transporte de alguns segmentos do néfron estão brevemente resumidas a seguir.

Túbulo proximal

Vários sistemas luminais de co-transporte Na^+ -dependentes estão presentes nas células do túbulo proximal, sendo responsáveis pelas reabsorções ativas de glicose, fosfato, aminoácidos e diferentes ácidos orgânicos (Fig. 2.4A) que acontecem neste segmento. Entretanto, a maior parte do Na^+ luminal que entra nos túbulos proximais é diretamente acoplada à extrusão ativa de próton pelo contratransportador eletroneuro Na^+/H^+ ⁵¹ (uma isoforma diferente de contratransportador envolvida na regulação do pH intracelular). No fluido luminal, os prótons secretados dissociam o HCO_3^- filtrado em CO_2 e H_2O . Enquanto o dióxido de carbono se difunde para o interior da célula, o

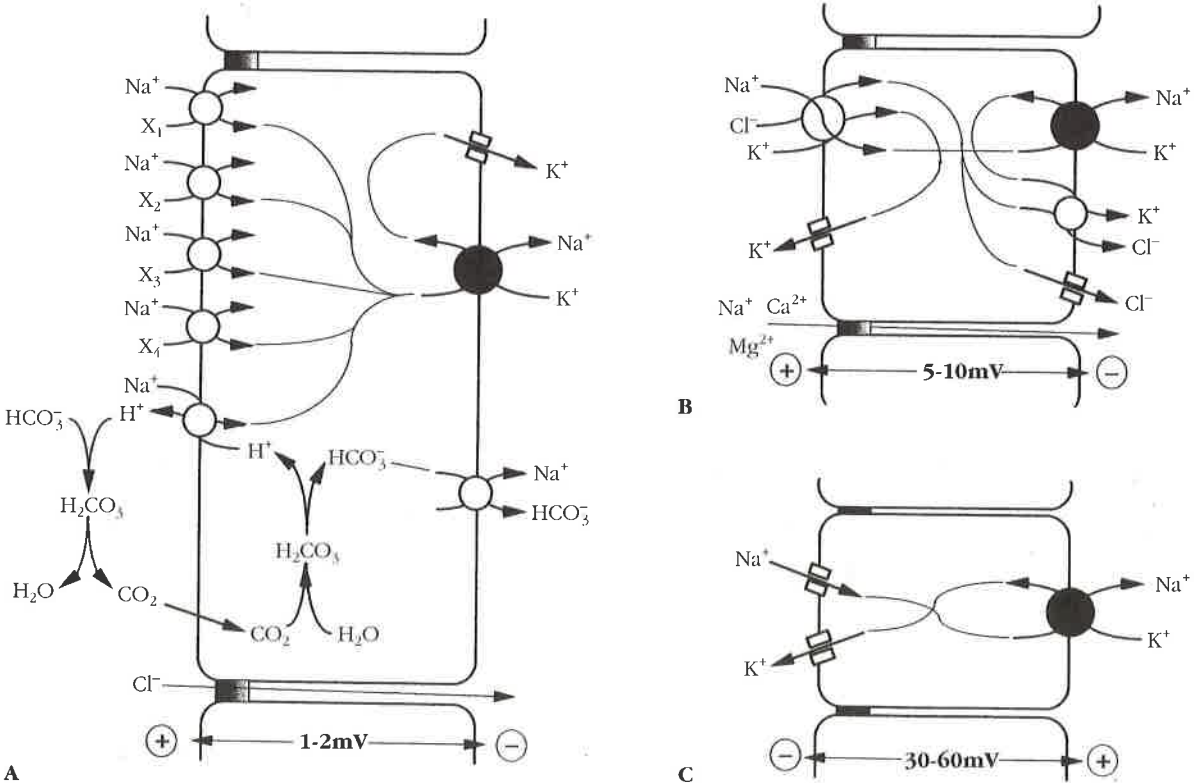


Figura 2.4 – Acoplamento entre o transporte de água e solutos e a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ nos túbulos proximais de mamíferos (A), alça espessa ascendente de Henle (B) e célula principal do tubo coletor (C). As setas indicam o fluxo líquido de solutos e de água resultante primariamente do transporte ativo ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, círculos cheios), transporte acoplado (círculos abertos) ou difusão passiva pelo gradiente eletroquímico por meio de canais (aberturas nas membranas) ou de lipídeos da membrana. Na^+/X_i corresponde aos transportadores Na^+ -dependentes de fosfato, glicose, aminoácidos e ácidos orgânicos no túbulo proximal. Para os transportes acoplados, as setas dirigidas para cima correspondem aos transportes ativos secundários, enquanto as setas dirigidas para baixo correspondem aos transportes energeticamente passivos. Os valores de tensão (mV) correspondem às diferenças transepiteliais.

HCO_3^- é regenerado por uma seqüência de reações reversas com o auxílio da anidrase carbônica, enzima presente nos compartimentos intra e extracelular. Por sua vez, o HCO_3^- regenerado no interior da célula proximal atravessa passivamente a membrana basolateral por meio de um sistema de co-transporte eletrogênico⁵² $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$. A integração destes transportadores celulares aumenta a eficiência energética do sistema: para cada 9 íons HCO_3^- absorvidos, 9 íons Na^+ entram na célula via contratransportador Na^+/H^+ apical, 6 dos quais deixam a célula por meio da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (consumindo 2 moléculas de ATP), enquanto os 3 remanescentes são transportados pelo sistema de co-transporte $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$. Assim, ao invés de 3, na verdade são 4,5 íons Na^+ reabsorvidos por molécula de ATP hidrolisada. Como as membranas luminal e basolateral dos túbulos proximais são permeáveis à água, a reabsorção de água é passivamente dirigida pelo balanço osmótico resultante do fluxo de solutos.

Alça espessa ascendente de Henle

Neste segmento, o gradiente de sódio por meio da membrana luminal é dissipado pelo sistema de co-transporte eletroneutro $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, sensível à furosemida, e que acopla a entrada de um íon Na^+ à entrada de um íon K^+ e dois íons Cl^- (Fig. 2.4B). Como os íons K^+ e Cl^- são acumulados em equilíbrio, a presença de canais de Cl^- na membrana basolateral e de canais de K^+ na membrana luminal induz a uma diferença de potencial lúmen positiva⁵³. Esta diferença de potencial é importante no direcionamento para as reabsorções paracelulares de Na^+ e dos cátions divalentes Ca^{++} e Mg^{++} . Como este epitélio é altamente impermeável à água, a reabsorção do NaCl dilui o fluido tubular. Como a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ energiza a reabsorção de NaCl na alça espessa ascendente, serve também como força motriz para a geração do gradiente osmótico corticopapilar e, por meio dele, para a reabsorção de água ao longo dos tubos coletores.

Células principais dos tubos coletores

Nestas células, não há acoplagem entre a dissipação do gradiente de Na^+ e K^+ induzido pela $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ com outros solutos. Na verdade, o Na^+ entra pela membrana luminal destas células por meio de um canal de Na^+ , sensível à amilorida⁵⁴, enquanto o K^+ sai da célula por meio de canais luminiais de K^+ ⁵⁵ e, por meio deles, é gerada, respectivamente, a absorção e a secreção destes dois íons (Fig. 2.4C). A dissociação, nestas cé-

lulas, entre o transporte de Na^+ e K^+ do transporte dos outros solutos reflete a importância delas na regulação específica da excreção urinária final de Na^+ e K^+ , uma função que é da maior importância para a homeostasia.

Finalmente, lembramos que a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ e os gradientes de Na^+ e K^+ não são uma fonte universal de energia. Esta função é desempenhada pela $\text{H}^+\text{-ATPase}$ e pelo gradiente de próton na maioria dos eucariotas inferiores e em algumas células de eucariotas superiores, como as células intercaladas do tubo coletor.

$\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ AO LONGO DO NÉFRON

A caracterização da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ao longo do néfron é baseada em três tipos de estudos: a) dosagem de atividade da ATPase estimulada pelo K^+ e diferente da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (por exemplo: atividade de ATPase bloqueada por inibidores específicos da $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$); b) localização de RNAm específicos ou das proteínas correspondentes às subunidades clonadas de $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (gástrica ou colônica); e c) evidência funcional de transporte de K^+ ou H^+ mediados por $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (por exemplo: transporte bloqueado por inibidores da $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$).

Atividade $\text{K}^+\text{-ATPase}$ ao longo do néfron

Atualmente, três tipos diferentes de atividade da $\text{K}^+\text{-ATPase}$ são detectadas ao longo do néfron de rato. A atividade da $\text{K}^+\text{-ATPase}$ tipo I, a primeira a ser descrita^{56,57}, apresenta propriedades farmacológicas e dependência catiônica semelhantes às da enzima gástrica: é específica para o K^+ , sensível ao omeprazol e ao Sch 28080 e insensível à ouabaína. Está presente nos tubos conectores e coletores de ratos normais. A $\text{K}^+\text{-ATPase}$ tipo II⁵⁸, também é específica para o K^+ , sendo porém sensível à ouabaína e apresentando sensibilidade ao Sch 28080 menor que a $\text{K}^+\text{-ATPase}$ do tipo I. Foi detectada no túbulo proximal e na porção espessa da alça ascendente de Henle. A $\text{K}^+\text{-ATPase}$ do tipo III é igualmente sensível à ouabaína, sendo encontrada apenas nos tubos coletores de ratos depletados cronicamente em potássio⁵. Curiosamente, esta isoforma também pode ser ativada pela presença de íons Na^+ . No entanto, deve ser assinalado que, apesar da sensibilidade à ouabaína e da sua ativação pelo sódio, a $\text{K}^+\text{-ATPase}$ do tipo III é diferente da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ porque: 1. é sensível ao Sch 28080; 2. não necessita da presença simultânea de Na^+ e K^+ para ser ativada; e 3. não apresenta o mesmo perfil de distribuição da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ao longo do néfron.

RNAm das H⁺-K⁺-ATPase ao longo do néfron

As tentativas de demonstração da expressão dos RNAm que codificam para a subunidade α da H⁺-K⁺-ATPase, seja por hibridação *in situ* do tecido renal, seja por RT-PCR em segmentos microdissecados do néfron, têm levado a resultados conflitantes. Alguns autores relataram a expressão desta isoforma de H⁺-K⁺-ATPase nos tubos coletores e conectores do rato normal^{59,60}, enquanto outros não⁶¹. Esta aparente discrepância pode indicar que o tubo coletor de rato não expressa a H⁺-K⁺-ATPase gástrica, mas uma isoforma "gastric-like" reconhecida apenas por algumas sondas moleculares preparadas a partir da H⁺-K⁺-ATPase gástrica⁶². Esta hipótese é amparada pela observação das análises de Western blot do rim, no qual uma proteína apresentando peso molecular da subunidade α da H⁺-K⁺-ATPase gástrica foi identificada apenas por alguns dos anticorpos contra H⁺-K⁺-ATPase gástrica⁶². A hibridação *in situ* demonstra a expressão de RNAm da subunidade β da H⁺-K⁺-ATPase gástrica no tubo coletor⁶³, sugerindo que ela poderia estar funcionalmente associada à isoforma "gastric-like".

Tanto a hibridação *in situ* do rim⁶⁴ quanto a RT-PCR⁶⁵ dos segmentos isolados do néfron indicam que o nível de expressão de RNAm que codificam para a subunidade α colônica da H⁺-K⁺-ATPase é indetectável ou muito baixo ao longo do néfron de ratos normais. Em contrapartida, a expressão destes RNAm é bastante elevada nos tubos coletores dos ratos depletados cronicamente em potássio^{64,65}.

Reunindo estes resultados, os dados sugerem que as atividades da K⁺-ATPase tipos I e III, presentes nos tubos coletores de ratos normais e depletados em potássio, sejam, respectivamente, atribuídas às subunidades α das isoformas gástrica e colônica. Entretanto, a identidade molecular da K⁺-ATPase do tipo II permanece desconhecida.

Subunidade α da H⁺-K⁺-ATPase ao longo do néfron

Poucas tentativas foram feitas para definir a localização celular e subcelular da H⁺-K⁺-ATPase utilizando abordagem imuno-histoquímica. Dois anticorpos monoclonais contra a subunidade α da H⁺-K⁺-ATPase gástrica marcaram seletivamente as células do tubo coletor de ratos⁶⁶. Baseados no percentual de marcação, os autores entenderam que apenas as células intercaladas (células α , secretoras de H⁺) foram marcadas. Por outro lado, utilizando um anti-soro de coelho contra um peptí-

deo sintético baseado na porção N-terminal da subunidade catalítica da H⁺-K⁺-ATPase gástrica, todas as células intercaladas foram marcadas⁶⁷. E, ainda, o autor demonstra imunorreatividade de co-localização intracelular da H⁺-K⁺-ATPase e H⁺-ATPase, indicando que a H⁺-K⁺-ATPase está localizada na membrana apical das células α (secretoras de H⁺) e no pólo basolateral das células β ou intercaladas (secretoras de HCO₃⁻). Muito provavelmente, esta abordagem imuno-histoquímica não deve ser específica o suficiente para distinguir entre a verdadeira isoforma gástrica e a suposta forma "gastric-like" da H⁺-K⁺-ATPase, que parece ser a forma expressa nos tubos coletores de ratos normais.

Com o auxílio de um anticorpo policlonal, a subunidade α da H⁺-K⁺-ATPase colônica foi detectada na borda apical das células principais nos tubos coletores de ratos depletados cronicamente em potássio⁶⁸. Assim, as K⁺-ATPases dos tipos I e III não difeririam apenas pelas suas propriedades funcionais, mas também por suas origens celulares no tubo coletor: K⁺-ATPase tipo I estaria nas células intercaladas, em local compatível com seu envolvimento no transporte de H⁺ em paralelo com a H⁺-ATPase, enquanto a K⁺-ATPase tipo III estaria nas células principais, que são as células envolvidas no controle de Na⁺, K⁺ e na homeostasia da água.

FUNÇÃO DAS H⁺-K⁺-ATPases RENAIAS

Como vimos, o néfron expressa pelo menos três tipos diferentes de atividades de H⁺-K⁺-ATPase. Qual seria a relevância fisiológica destes três tipos de H⁺-K⁺-ATPases?

Atividade da K⁺-ATPase tipo I relacionada à bomba de H⁺-K⁺

Experimentos de microperfusão *in vitro* revelaram a reabsorção de HCO₃⁻-apical dependente de K⁺ e sensível ao Sch 28080, localizada nos tubos coletores da medula externa (OMCD) de ratos e coelhos normocalêmicos⁷⁰. Em análises feitas em células individualizadas, o nível de dependência de K⁺ e a recuperação de pH após acidificação intracelular, independente do Na⁺, mostraram que este processo se origina na membrana apical das células intercaladas (β) presentes nos tubos coletores corticais (CCD) de coelho^{71,72} e nos OMCD⁷³. Finalmente, no CCD de coelho, este processo se mostra insensível à ouabaína⁷¹, como seria esperado nas propriedades descritas da atividade de uma K⁺-ATPase do tipo I.

Até o momento, nenhum estudo foi desenvolvido no sentido de responder se este processo de acidificação urinária é associado ao transporte apical de K^+ , como seria esperado para uma $H^+-K^+-ATPase$ e, em caso positivo, se os íons K^+ que entrariam na célula pela face apical sairiam reabsorvidos pela membrana basolateral ou seriam reciclados por meio da membrana apical. O fato de a adição luminal de Ba^{++} e de a remoção do potássio luminal reduzirem a reabsorção de HCO_3^- no OMCD de coelho, aponta para a segunda possibilidade e sugere que a reciclagem apical de K^+ seja mediada por canais⁷⁰ de K^+ . Assim, em animais repletos de potássio, a $H^+-K^+-ATPase$ do tubo coletor participaria mais da acidificação urinária (como uma $H^+-ATPase$) do que da reabsorção de K^+ . Em certas circunstâncias, o desaparecimento deste mecanismo durante a depleção de K^+ é revelado pela supressão da atividade da $K^+-ATPase$ tipo I que, paradoxalmente, não parece estar envolvida diretamente na homeostasia do K^+ e sim na alcalose metabólica associada à depleção de potássio. Ainda em acordo com a participação preferencial da $H^+-K^+-ATPase$ tipo I na acidificação urinária, destacamos as observações de que a acidose metabólica crônica aumenta a recuperação de pH dependente de K^+ nas células intercaladas do CCD de coelho⁷⁴ e de que a atividade da $K^+-ATPase$ tipo I se encontra aumentada durante a acidose respiratória crônica⁷⁵.

$K^+-ATPase$ tipo II tem a equivalência bioquímica de uma bomba de H^+-K^+

Até o momento, esta questão ainda não foi respondida, nem no túbulo proximal nem na alça de Henle. Entretanto, baseando-se na alta especificidade do Sch 28080 para a $H^+-K^+-ATPase$, parece razoável assumir que a $K^+-ATPase$ tipo II seja uma bomba de H^+-K^+ . Além disso, em base teórica, a expectativa de sua localização apical é também razoável para sua participação na reabsorção de HCO_3^- , já que sua atividade é estimulada durante a acidose metabólica. Tanto nos túbulos proximais como na alça espessa de Henle, a $H^+-K^+-ATPase$ poderia participar do processo de reabsorção de HCO_3^- mesmo que outros sistemas de transporte (Na^+-H^+ e $H^+-ATPase$) estejam sabidamente envolvidos. Secundariamente, a $H^+-K^+-ATPase$ poderia também participar da reabsorção de K^+ que ocorre ao longo destes segmentos do néfron. Novos estudos serão necessários para a elucidar estas questões.

Bomba de H^+-K^+ relacionada à atividade da $K^+-ATPase$ tipo III

Como a atividade da $K^+-ATPase$ é maior nos tubos coletores de animais depletados em potássio, comparados aos normais, e porque os tubos coletores de ratos hipocalêmicos reabsorvem K^+ (enquanto os dos animais normais secretam este cátion), a primeira tentativa para demonstrar funcionalmente a presença de $H^+-K^+-ATPase$ no rim foi feita com tubos coletores de animais depletados em potássio (segmentos do néfron apresentando atividade da $K^+-ATPase$ tipo III).

Utilizando microperfusão *in vitro*, Wingo evidenciou inicialmente a eletroneutralidade da reabsorção de K^+ e de HCO_3^- sensível ao omeprazol, no OMCD de coelhos privados de potássio⁷⁶. Em estudos subseqüentes, foram verificados: 1. as mesmas observações em CCD de coelhos⁷⁷ e em ratos depletados de potássio⁷⁸; 2. a localização destes transportadores na membrana apical das células intercaladas⁷³; 3. que estes processos de transporte podem ser inibidos também por inibidores mais específicos da $H^+-K^+-ATPase$, incluindo o Sch 28080; e 4. informações adicionais a respeito dos transportes mediados pela $H^+-K^+-ATPase$. Curiosamente, o Na^+ apical reduz a reabsorção de K^+ sensível ao Sch 28080⁷⁷, sugerindo assim que o Na^+ compete com o K^+ , confirmando a expectativa, considerando as propriedades cinéticas da $K^+-ATPase$ tipo III.

Em resumo, os estudos fisiológicos desenvolvidos em animais depletados em potássio fornecem evidências para a presença de $H^+-K^+-ATPase$ funcional envolvida na reabsorção de K^+ e de HCO_3^- no túbulo distal de rato e tubo coletor de coelho. A localização e as propriedades cinéticas e farmacológicas do transporte mediado pela $H^+-K^+-ATPase$ no néfron distal de animais depletados em potássio são consistentes com as propriedades apresentadas pela $K^+-ATPase$ tipo III.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DAS $K^+-ATPases$ RENAIIS

Dada a importância da $Na^+-K^+-ATPase$ para o fornecimento da energia celular, bem como à complexa interdependência das diferentes funções metabólicas existentes em cada célula, por muito tempo a $Na^+-K^+-ATPase$ foi considerada uma proteína constitutiva vital, e por este motivo sua atividade não estaria sujeita às flutuações do controle fisiológico (pelo menos ao controle a curto prazo). Assim, os únicos fatores reconhecidos como moduladores efetivos da atividade da bomba foram a concentração de Na^+ intracelular e os parâmetros

físico-químicos, como o pH e a voltagem transmembrana. Todavia, mais recentemente, apareceram fortes evidências de que a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ possa ser alvo para o controle de algumas funções celulares específicas. Em particular, tem sido bem demonstrado os efeitos de hormônios (por exemplo: insulina, dopamina, aldosterona etc.) alterando a atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. Estes hormônios atuam por diferentes mecanismos, em uma variedade de tecidos, inclusive no rim. Dada a existência de uma rede complexa de vias encarregadas da regulação do metabolismo celular, é possível inferir que qualquer disfunção ou desregulação da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ deveria resultar em distúrbios patológicos. Até bem pouco tempo, o envolvimento da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ nas situações patológicas não era devidamente investigado (à exceção dos casos de hipertensão). Um dos motivos para este desinteresse foi porque muitos pesquisadores acreditavam que, pela sua importância, qualquer alteração no funcionamento da enzima que não fosse imediatamente compensado seria letal. Porém, na última década, muitas contribuições têm surgido relacionando distúrbios da atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ a diferentes situações patológicas, abrindo assim um novo campo para investigações promissoras. Devido ao espaço editorial restrito, não será possível revisar os diferentes processos de regulação da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ e suas contrapartidas funcionais neste capítulo. Propomos então, a seguir, uma discussão (enfocando especialmente o rim) sobre a desregulação da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ou da $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ e seus respectivos envolvimento em diferentes alterações fisiopatológicas.

$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ E DOENÇAS ASSOCIADAS COM HIPO OU HIPERALDOSTERONISMO

A aldosterona estimula a reabsorção de Na^+ por meio do epitélio, como acontece na bexiga de anfíbios e no tubo coletor de mamíferos. Esta ação é dependente da indução da síntese de proteínas específicas (AIP = proteínas induzidas pela aldosterona)⁷⁹. As evidências de que a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ seja uma AIP^{80,81} são: 1. a região 5' do gene que codifica para a subunidade α_1 da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ contém uma seqüência de DNA que reconhece os receptores corticosteróides⁸²; 2. a aldosterona aumenta a taxa de transcrição de subunidades de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ nas células A6 (derivadas do rim de *Xenopus*)⁸³; 3. a quantidade de subunidades de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ imunoprecipitáveis está aumentada no rim de anfíbios expostos à aldosterona⁸⁴; 4. administração *in vivo* assim como a adição de aldosterona *in vitro* aumentam a atividade e a quantidade

de de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ nos tubos coletores de mamíferos, e este efeito é abolido por inibidores da transcrição e da translação^{85,86}.

A indução da síntese é um efeito primário da aldosterona e não-secundário ao aumento da entrada de sódio apical, porque: 1. nas células A6, a aldosterona aumenta a transcrição da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ em 15 minutos, enquanto o transporte de sódio aumenta somente 1 hora mais tarde⁸³; 2. a atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ induzida pela aldosterona no tubo coletor de mamífero é concomitante com a elevação na reabsorção de sódio⁸⁵; e 3. nem a ausência de Na^+ luminal, nem a inibição da entrada de Na^+ apical altera a indução da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ feita pela aldosterona no tubo coletor⁸⁶.

A indução da síntese da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ pela aldosterona em tubos coletores de mamíferos é modulada por diferentes parâmetros, incluindo o hormônio da tireóide⁸⁶, a atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ basal⁸⁷ e as alterações no pH intracelular produzidas pelo "exchanger" Na^+/H^+ sensível à aldosterona^{88,89}.

Também deve ser enfatizado que a ação da aldosterona é pleiotrópica, já que com seu efeito antinatriurético nas células principais do tubo coletor, regula não somente a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, mas também os canais de Na^+ apicais, responsáveis pela entrada de sódio (Fig. 2.4C). Em certas circunstâncias, o fluxo de reabsorção de sódio transcelular pode aumentar sem que haja, efetivamente, nenhuma alteração na concentração intracelular de Na^+ .

Na doença de Addison, o nível reduzido da atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ no tubo coletor, relacionado à deficiência de mineralocorticoide, pode ser responsável pela hiponatremia e hipercalemia observadas. Por outro lado, a perda das capacidades de diluição e de concentração máximas da urina dos pacientes addisonianos são devidas, em parte, à atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ reduzida na porção espessa da alça de Henle (relacionada à deficiência de glicocorticoide). Isto diminui a capacidade de reabsorção de solutos (por comprometer a capacidade de diluição) e, por sua vez, reduz o gradiente osmótico corticomedular nos tecidos intersticiais que servem como força para a reabsorção de água no tubo coletor (redução da capacidade de concentração). Ao contrário, o hiperaldosteronismo primário é acompanhado de hiperexpressão da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ no tubo coletor, que pode ser a responsável pela hipocalemia, retenção de sódio e, subseqüentemente, hipertensão arterial. A hiponatremia observada durante o hipotireoidismo é também secundária a alterações de expressão da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ no rim.

Embora a hipertensão ainda seja o maior fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, ainda não foi possível identificar uma etiologia específica na maioria dos pacientes hipertensos (hipertensão essencial). Resumiremos, em seguida, alguns dados da literatura sugerindo que a disfunção das K⁺-ATPases (renal e extra-renal) possa estar envolvida na etiologia de diferentes subgrupos de hipertensos essenciais.

Inibidores circulantes da Na⁺-K⁺-ATPase

Devido à Na⁺-K⁺-ATPase possuir um local de ligação de alta especificidade e afinidade para a ouabaína (acessível pelo lado extracelular da membrana), este constituiu-se na principal evidência teórica para a existência de fatores endógenos e circulantes, capazes de inibir a enzima. Neste caso, as chamadas substâncias "ouabain-like" exerceriam um papel importante na regulação da atividade da Na⁺-K⁺-ATPase. Dessa maneira, emergiram os experimentos que mostraram que a expansão salina aguda é capaz de induzir a natriurese, a despeito da redução na filtração glomerular e dos elevados níveis plasmáticos de aldosterona e hormônio antidiurético⁹⁰ e, em consequência, a demonstração da existência de um "hormônio natriurético" (também chamado "terceiro fator"). O "terceiro fator" poderia participar na hipertensão arterial induzida pela expansão de volume⁹¹ por meio de seu efeito verificado na musculatura lisa vascular e nas células miocárdicas, aumentando o sódio intracelular. A inibição parcial da Na⁺-K⁺-ATPase também diminui o gradiente dos íons K⁺ por meio da membrana e, desta maneira, despolariza a membrana celular, além de elevar a concentração de Na⁺ intracelular, que, por sua vez, induz o aumento da concentração de Ca⁺⁺ dentro da célula. Estes dois fenômenos – despolarização e aumento do Ca⁺⁺ intracelular – aumentam a contratilidade do leito vascular e do miocárdio.

Durante muitos anos, numerosas tentativas para a purificação deste "terceiro fator" não foram bem-sucedidas⁹². Recentemente, dois grupos purificaram um fator inibidor da Na⁺-K⁺-ATPase a partir do plasma humano⁹³ e de hipotálamo bovino⁹⁴. Na verdade, estes dois compostos quimicamente indistinguíveis⁹⁵ são estereoisômeros da ouabaína. Apesar desta descoberta, faltam ainda informações sobre a regulação e os níveis circulantes destes fatores "ouabain-like" endógenos.

Alterações intrínsecas da Na⁺-K⁺-ATPase

Diferentes estudos mostraram que a inibição parcial da Na⁺-K⁺-ATPase mantida a longo prazo (pela ouabaína ou por algum outro meio) leva, em muitas células, a uma hiperexpressão compensatória desta enzima, e por este motivo a capacidade de bombeamento destas células é restaurada⁹⁶. Desta forma, a presença crônica de inibidores endógenos da Na⁺-K⁺-ATPase não deveria alterar a função das células miocárdicas ou da musculatura lisa vascular, a menos que estas células sejam privadas da resposta compensatória ou que sua Na⁺-K⁺-ATPase seja mais sensível aos inibidores endógenos. Estas questões são endereçadas diretamente em dois modelos de hipertensão⁹⁷: ratos uninefrectomizados tratados com deoxicorticosteróide e alimentados com dieta rica em sal (ratos DOC-sal) e ratos infundidos com angiotensina II por curtos períodos (ratos AII). A aorta e o músculo esquelético dos ratos DOC-sal apresentam quantidades duas vezes maior de RNAm para as subunidades α_1 e β que os animais controles. Porém, os mesmos tecidos extraídos de ratos AII não apresentam diferença, sugerindo que este aumento não seja relacionado à elevação da pressão arterial. Enquanto os RNAm de α_2 estão 3 a 15 vezes reduzidos na aorta e no ventrículo esquerdo dos animais submetidos aos dois modelos de hipertensão, seus músculos esqueléticos não apresentam nenhuma alteração de expressão para esta subunidade. Uma redução semelhante nos RNAm de α_3 também foi observada no miocárdio de ratos hipertensos (α_3 não é expressa na aorta). Em conjunto, estes resultados mostram um padrão de regulação complexo da expressão da Na⁺-K⁺-ATPase durante o curso da hipertensão arterial, em dois modelos experimentais, que são isoforma e tecido-específico. Entretanto, permanecem desconhecidos: 1. o modo como se desenvolvem as alterações na expressão das isoformas de Na⁺-K⁺-ATPase mais sensíveis (α_2 e α_3) e menos sensíveis (α_1) à ouabaína; 2. como a presença de concentrações circulantes do fator "ouabain-like" endógeno estaria envolvida na gênese da hipertensão e no aumento ou diminuição da atividade da Na⁺-K⁺-ATPase no miocárdio, células da musculatura lisa vascular e demais tecidos do organismo em animais hipertensos. Esperamos, em um futuro próximo, poder elucidar se estas alterações observadas atuam contrabalançando ou contribuindo para o desenvolvimento da hipertensão arterial.

Alterações genéticas na isoforma α_1 da Na⁺-K⁺-ATPase foram descritas em ratos Dahl⁹⁸, uma cepa com alta incidência de hipertensão por expansão

de volume em resposta à ingestão elevada de sal⁹⁹. Curiosamente, um defeito na resposta compensatória de inibição crônica da Na⁺-K⁺-ATPase foi descrita nos rins destes animais¹⁰⁰. Isto faria com que, nos ratos Dahl, um inibidor endógeno da Na⁺-K⁺-ATPase pudesse induzir expansão de volume e hipertensão, enquanto nos rins seu efeito diminuiria a reabsorção de sódio.

Hipocalemia e hipertensão

Algumas observações na literatura sugerem que a dieta reduzida em K⁺ possa estar ligada ao desenvolvimento de hipertensão¹⁰¹⁻¹⁰³, bem como o efeito benéfico da suplementação dietética de K⁺ nos pacientes hipertensos^{104,105}. Supõem-se que a depleção de K⁺ leve a uma retenção de Na⁺, que, desta maneira, aumenta a sensibilidade do indivíduo ao efeito pressor da infusão salina. Assim, a depleção de potássio poderia induzir a hipertensão arterial por meio dos mesmos mecanismos presentes nos excessos de mineralocorticóide. Recentemente, foi proposto que durante a depleção de K⁺¹⁰⁶ a H⁺-K⁺-ATPase possa estar envolvida na retenção de Na⁺. Esta hipótese é baseada nas seguintes observações: 1. a depleção de K⁺ aumenta a atividade de H⁺-K⁺-ATPase no tubo coletor⁵⁶; 2. a H⁺-K⁺-ATPase tipo III, presente no tubo coletor de ratos depletados em K⁺, pode ser ativada pelo Na⁺ em lugar do K⁺⁵; e 3. a diminuição da concentração de K⁺ luminal no tubo coletor cortical leva a uma reabsorção de Na⁺ em lugar do K⁺, H⁺-K⁺-ATPase¹⁰⁷.

SÍNDROME NEFRÓTICA

A síndrome nefrótica idiopática é uma doença renal acompanhada de alterações glomerulares e tubulares que incluem albuminúria e retenção de sódio. Estes defeitos são responsáveis pela hipalbuminemia e aparecimento de edema e anasarca. A doença parece ser induzida pela presença de um fator circulante desconhecido de origem imunológica. A administração de adriamicina ou do aminoglicosídeo puromicina (PAN) no rato induz uma síndrome muito parecida com a doença humana. No modelo de síndrome nefrótica no rato induzida pela PAN, tem sido demonstrado um defeito primário da Na⁺-K⁺-ATPase com os ratos nefróticos apresentando estimulação da atividade de Na⁺-K⁺-ATPase ao longo de seus tubos coletores¹⁰⁸. Esta estimulação é independente do estado de corticosteróides¹⁰⁸ e aparece ao mesmo tempo em que se desenvolve a retenção de sódio¹⁰⁹, sugerindo assim uma relação causal entre estes dois fenômenos.

Embora o mecanismo da estimulação da atividade de Na⁺-K⁺-ATPase no tubo coletor de ratos tratados com PAN não seja ainda conhecido, foi demonstrado que é mais relacionado à estimulação de Na⁺-K⁺-ATPases preexistentes do que à indução de novas unidades funcionais da enzima¹¹⁰. Com estes dados, aumentam as possibilidades da existência de alterações da fosforilação da Na⁺-K⁺-ATPase durante a nefrose induzida por PAN.

Como vem sendo recentemente estabelecido, a subunidade α da Na⁺-K⁺-ATPase pode ser fosforilada por várias proteinoquinases (inclusive PKA, PKC e tirosinoquinases) e, ainda, estas proteínas podem ainda modular a atividade da enzima por meio de sua fosforilação¹¹¹⁻¹¹⁷. Demonstrou-se também que as proteinofosfatases modulam a atividade da Na⁺-K⁺-ATPase, em particular DARPP32¹¹⁸, PP2A¹¹⁹ e calcineurina¹²⁰. É muito provável que, na nefropatia induzida por PAN, a intensidade de fosforilação da Na⁺-K⁺-ATPase seja modulada por uma destas vias.

Na⁺-K⁺-ATPase COMO ALVO PARA ENDOTOXINA LEPTOSPIRÓTICA

A leptospirose é uma doença infecciosa aguda do homem e dos animais, causada pela *Leptospira interrogans*¹²¹. Esta zoonose é cosmopolita e exerce forte impacto médico e econômico, principalmente nos países tropicais. A doença é multisistêmica, predominando os comprometimentos renal, hepático, intestinal, cardiovascular e neuromuscular. Grande parte das difunções fisiológicas presentes na leptospirose pode ser associada a distúrbios no balanço hidroeletrólítico. Em particular, os pacientes apresentam hipocalemias, a despeito de insuficiência renal aguda oligoanúrica^{122,123}. Por esta razão, a hipocalemia é considerada um distúrbio eletrólítico característico da leptospirose, sendo inclusive utilizado como fator de presunção no diagnóstico diferencial das insuficiências renais agudas.

Numerosas observações clínicas e experimentais sugerem a participação de uma toxina no processo fisiopatológico da leptospirose^{124,125}. Foi também demonstrado que uma fração glicolipoprotéica (GLP) extraída de *L. interrogans* induz efeitos citotóxicos dose-dependentes *in vitro*. Recentemente, demonstrou-se *in vitro* que esta mesma GLP inibe a Na⁺-K⁺-ATPase de diferentes tecidos, incluindo os do rim^{127,128}. Alguns autores propuseram que a endotoxina GLP liberada a partir da lise bacteriana poderia inibir a Na⁺-K⁺-ATPase *in vivo* nos diferentes tecidos colonizados pelo leptospira. Esta inibição seria responsável por diferentes sintomas da doença, em particular

aqueles diretamente ligados a distúrbios eletrolíticos. O princípio ativo da GLP inibidor da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ foi também purificado¹²⁹, sendo composto de ácidos graxos livres não-saturados (oléico e palmitoléico). É interessante notar que o mecanismo de ação da GLP é cineticamente diferente daquele da ouabaína¹²⁷ e, ainda, que, por não inibir as atividades de $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPases}$ sensíveis à ouabaína¹²⁸, a GLP mostrou-se mais específica para a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ do que a própria ouabaína.

CONCLUSÃO

Até o início desta década, não seria difícil distinguir a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ da $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ baseando-se em seus respectivos critérios farmacológicos e funcionais. Com o aparecimento de trabalhos mais recentes, esta diferença se tornou mais delicada, já que certas formas de $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ podem ser inibidas pela ouabaína e mesmo ativadas pelo sódio. Atualmente, o melhor critério de diferenciação entre a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ e a $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ parece ser a sensibilidade desta última ao Sch 28080. Tendo em conta a não especificidade da ouabaína para a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, seria conveniente reconsiderar a origem dos efeitos que lhe foram atribuídos, já que numerosos, dentre eles, poderiam ser secundários à inibição de uma $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$.

A heterogeneidade funcional da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ dos diferentes tecidos é conhecida há muito tempo, e a heterogeneidade da $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ também tem sido observada há alguns anos. A clonagem de diferentes isoformas de $\text{K}^+\text{-ATPases}$ (em particular das subunidades catalíticas) forneceu o suporte molecular a esta heterogeneidade. Com efeito, assim que elas são expressas em sistemas celulares heterólogos, estas diferentes isoformas apresentam propriedades funcionais variadas, e algumas lembram aquelas atividades observadas em seus sistemas naturais. Sem subestimar o impacto destes trabalhos, seria conveniente sublinhar as limitações desta abordagem molecular. A principal é que as propriedades funcionais observadas nas experiências de expressão nos sistemas heterólogos podem depender bastante da célula hospedeira e, então, ser diferentes daquelas observadas na célula nativa. Como corolário, é conveniente admitir que as diferenças de propriedades funcionais de uma $\text{K}^+\text{-ATPase}$ entre dois tecidos diferentes não refletem obrigatoriamente a presença de duas isoformas distintas: as propriedades de uma determinada isoforma podem ser moduladas por fatores extrínsecos, tais como a associação a outras proteínas (subunidades β e γ , ou mesmo proteínas ain-

da não identificadas), a condição de fosforilação, as interações com o citoesqueleto ou o ambiente lipídico da membrana. Enfim, ao longo dos últimos anos tem aparecido a idéia de que a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ poderia ser o centro de certas disfunções fisiopatológicas. Estas pesquisas estão em fase inicial e um esforço contínuo será necessário para compreender os mecanismos subjacentes a estes fenômenos. Assim, para os próximos anos, é bastante previsível a demonstração de novas implicações fisiopatológicas das $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPases}$ e das $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPases}$.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SKOU JC: The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. *Biochim Biophys Acta* 23:394-401, 1957.
2. HARRIS JB, EDELMAN IS: Transport of potassium by the gastric mucosa of the frog. *Am J Physiol* 198:280-284, 1960.
3. GANSER AL, FORTE JG: K^+ -stimulated ATPase in purified microsomes of bullfrog oxyntic cells. *Biochim Biophys Acta* 307:169-180, 1973.
4. SWARTS HG, KLAASSEN CH, SCHUUMANS-STEKHOVEN FM, DE PONT JJ: Sodium acts as a potassium analog on gastric $\text{H}^+\text{,K}^+\text{-ATPase}$. *J Biol Chem* 270:7890-7895, 1995.
5. BUFFIN-MEYER B, YOUNES-IBRAHIM M, BARLET-BAS C, CHEVAL L, MARSY S, DOUCET A: K depletion modifies the properties of Sch-28080-sensitive K-ATPase in rat collecting duct. *Am J Physiol* 272:F124-F131, 1997.
6. BEAUGE L: Sodium pump in squid axons. *Curr Top Membr Transp* 22:131-175, 1984.
7. KAPLAN JH: Ion movements through the sodium pump. *Ann Rev Physiol* 47:535-544, 1985.
8. CHARNEY AN, SILVA P, EPSTEIN FH: An in vitro inhibition of Na,K-ATPase present in adenosine triphosphatase preparation. *J Appl Physiol* 39:156-158, 1975.
9. CANTLEY LC, JOSEPHSON L, WARNER R, YANAGISAWA M, LECHÊNE C, GUIDOTTI G: Vanadate is a potent ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$) ATPase inhibitor found in ATP derived from muscle. *J Biol Chem* 252:7421-7423, 1977.
10. SCHATZMANN HJ: Herzglykoside als Hemmstoffe für den aktiven Kaliumund Natriumtransport durch die Erythrocytenmembran. *Helv Physiol Pharmacol Acta* 11:346-354, 1953.
11. GLYNN IM: The action of cardiac glycosides on ion movements. *Pharmacol Rev* 16:381-407, 1964.
12. SEN AK, TOBIN T, POST RL: A cycle for ouabain inhibition of sodium- and potassium-dependent adenosine triphosphatase. *J Biol Chem* 244:6596-6604, 1969.
13. JAISSER F, HORISBERGER JD, GEERING K, ROSSIER B: Mechanism of urinary K^+ and H^+ excretion: Primary structure and functional expression of a novel H,K-ATPase. *J Cell Biol* 123:1421-1429, 1993.
14. COUGNON M, PLANELLES G, CROWSON MS, SHULL GE, ROSSIER BC, JAISSER F: The rat distal colon P-ATPase a subunit encodes a ouabain-sensitive $\text{H}^+\text{,K}^+\text{-ATPase}$. *J Biol Chem* 271:7277-7280, 1996.
15. GRISHIN AV, BEVENSEE MO, MODYANOV NN, RAJENDRAN V, BORON WF, CAPLAN MJ: Functional expression of the cDNA encoded by the human ATP1A1 gene. *Am J Physiol* 271:539-551, 1996.
16. LINDBERG P, BRANDSTROM A, WALLMARK B, MATTSOHN H, RIKNER L, HOFFMAN KJ: Omeprazole: the first proton pump inhibitor. *Med Res Rev* 10:1-54, 1990.

17. WAALMARK B, BRIVING J, FRYKLUND K, MUNSON R, JACKSON R, MENDLEIN E, RABON E, SACHS G: Inhibition of gastric H⁺,K⁺-ATPase and acid secretion by Sch-28080, a substituted pyridyl(1,2a)imidazole. *J Biol Chem* 262:2077-2084, 1987.
18. JØRGENSEN PL: Isolation and characterization of the components of the sodium pump. *Q Rev Biophys* 7:239-274, 1975.
19. RABON E, GUNTHER RD, SOUMARMON A, BASSILIAN S, LEWIN M, SACHS G: Solubilization and reconstitution of the gastric H,K-ATPase. *J Biol Chem* 260:10200-10207, 1985.
20. SHULL GE, SCHWARTZ A, LINGREL JB: Amino-acid sequence of the catalytic subunit of the (Na⁺ + K⁺)-ATPase deduced from a complementary DNA. *Nature* 31:691-695, 1985.
21. SHULL GE, GREEB J, LINGREL JB: Molecular cloning of three distinct forms of the Na,K-ATPase α -subunit from rat brain. *Biochemistry* 25:8125-8132, 1986.
22. SHULL GE, LANE LK, LINGREL JB: Amino-acid sequence of the β -subunit of the (Na⁺ + K⁺)-ATPase deduced from a cDNA. *Nature* 321:429-431, 1986.
23. KAWAKAMI K, NOGUCHI S, NODA M, TAKASHASHI H, OHTA T, KAWAMURA M, NOJIMA H, NAGANO K, HIROSE T, INAYAMA S, HAYASHIDA H, MIYATA T, NUMA S: Primary structure of the α -subunit of *Torpedo californica* (Na⁺ + K⁺)-ATPase deduced from cDNA sequence. *Nature* 316:733-736, 1985.
24. KAWAKAMI K, NOJIMA H, OHTA T, NAGANO K: Molecular cloning and sequence analysis of human Na,K-ATPase β -subunit. *Nucleic Acids Res* 14:2833-2844, 1986.
25. OVCHINNIKOV YA, MODYANOV NN, BROUDE NE, PETRUKHIN KE, GRISHIN AV, ARZAMAZOVA NH, ALDANOVA NA, MONASTYRSKAYA GS, SWERDLOV ED: Pig kidney Na⁺,K⁺-ATPase. Primary structure and spatial organisation. *FEBS Lett* 201:237-245, 1986.
26. SHAMRAJ OI, LINGREL JB: A putative fourth Na,K-ATPase α -subunit gene is expressed in testis. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:12952-12956, 1994.
27. SHULL GE, LINGREL JB: Molecular cloning of the rat stomach H,K-ATPase. *J Biol Chem* 261:16788-16791, 1986.
28. SHULL GE: cDNA cloning of the β subunit of the rat gastric H,K-ATPase. *J Biol Chem* 265:12123-12126, 1990.
29. CROWSON MS, SHULL GE: Isolation and characterization of a cDNA encoding the putative distal colon H,K-ATPase. *J Biol Chem* 267:13740-13748, 1992.
30. GRISHIN AV, SWERDLOV VE, KOSTINA MB, MODYANOV NN: Cloning and characterization of the entire cDNA encoded by ATP1A1: a member of the human Na,K/H,K-ATPase gene family. *FEBS Lett* 349:144-150, 1994.
31. GEERING K, THEULAZ I, VERREY F, HAÜPTLE MT, ROSSIER BC: A role for the β -subunit in the expression of functional Na-K-ATPase in *Xenopus* oocytes. *Am J Physiol* 257:C851-C858.
32. GUENO S, TAKEDA K, NOGUCHI S, KAWAMURA M: Significance of the β -subunit in the biogenesis of Na⁺/K⁺-ATPase. *Biosci Rep* 17:173-188, 1997.
33. FORBUSH B III, KAPLAN JH, HOFFMAN JF: Characterization of a new photoaffinity derivative of ouabain: labeling of the large polypeptide and of a proteolipid component of the Na,K-ATPase. *Biochem J* 17:3667-3676, 1978.
34. MERCER RW, BIEMESDERFER D, BLISS JR DP, COLLINS JH, FORBUSH B III: Molecular cloning and immunological characterization of the β polypeptide, a small protein associated with Na,K-ATPase. *J Cell Biol* 121:579-586, 1993.
35. BEGUIN P, WANG X, FIRSOV D, PUOTI A, CLAEYS D, HORISBERGER JD, GEERING K: The β subunit is a specific component of the Na,K-ATPase and modulates its transport function. *EMBO J* 16:4250-4260, 1997.
36. SWEADNER KJ: Isozymes of the Na⁺/K⁺-ATPase. *Biochim Biophys Acta* 988:185-220, 1989.
37. PRICE EM, RICE DA, LINGREL JB: Structure function studies of Na,K-ATPase. Site-directed mutagenesis of the border residues from the H1-H2 extracellular domain of the α subunit. *J Biol Chem* 265:6638-6641, 1990.
38. RAKOWSKI RF, GADSBY DC, DE WEER P: Stoichiometry and voltage dependence of the sodium pump in voltage-clamped, internally dialyzed squid giant axon. *J Gen Physiol* 93:903-941, 1989.
39. GADSBY DC, NAKAO M: Steady-state current-voltage relationship of the Na/K pump in guinea-pig ventricular myocytes. *J Gen Physiol* 94:511-537, 1989.
40. HORISBERGER JD, GIEBISCH G: Na-K pump current in the *Amblyomma* collecting duct. *J Gen Physiol* 94:493-510, 1984.
41. MATHEWS PM, CLAEYS D, JAISSER F, GEERING K, HORISBERGER JD, KRAEHENBUHL J-P, ROSSIER B: Primary structure and functional expression of the mouse and frog α -subunit of the gastric H⁺-K⁺-ATPase. *Am J Physiol* 268:C1207-C1214, 1995.
42. KLAASSEN CH, VAN UEM TJ, DE MOEL MP, DE CALUWE GL, SWARTS HG, DE PONT JJ: Functional expression of gastric H,K-ATPase using the baculovirus expression system. *FEBS Lett* 329:277-282, 1993.
43. LEE J, RAJENDRAN VM, MANN AS, KASHGARIAN M, BINDER HJ: Functional expression and segmental localization of rat colonic K-adenosine triphosphatase. *J Clin Invest* 96:2002-2008, 1995.
44. KATZ AI, DOUCET A, MOREL F: Na,K-ATPase activity along the rabbit, rat and mouse nephron. *Am J Physiol* 237:F114-F120, 1979.
45. DOUCET A, BARLET C: Evidence for differences in the sensitivity to ouabain of Na,K-ATPase along the rabbit nephron. *J Biol Chem* 261:993-995, 1986.
46. BARLET-BAS C, ARYSTARKHOVA E, CHEVAL L, MARSY S, SWEADNER K, MODYANOV N, DOUCET A: Are there several isoforms of Na,K-ATPase α -subunit in the rabbit nephron? *J Biol Chem* 268:11512-11515, 1993.
47. FÉRAILLE E, BARLET-BAS C, CHEVAL L, ROUSSELOT M, CARRANZA ML, DREHER D, ARYSTARKHOVA E, DOUCET A, FAVRE H: Presence of two isoforms of Na,K-ATPase with different pharmacological and immunological properties in the rat kidney. *Pflügers Arch* 430:205-212, 1995.
48. SCHWARTZ IL, SCHLATZ LJ, KINNE-SAFFRAN E, KINNE R: Target cell polarity and membrane phosphorylation in relation to the mechanism of action of antidiuretic hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 71:25952599, 1974.
49. GARG LC, KNEPPER MA, BURG MB: Mineralocorticoid effects on Na-K-ATPase in individual nephron segments. *Am J Physiol* 240:F536-F544, 1981.
50. EL MERNISSI G, DOUCET A: Quantitation of [³H]ouabain binding and turnover of Na-K-ATPase along the rabbit nephron. *Am J Physiol* 247:F158-F167, 1984.
51. MURER H, HOPFER U, KINNE R: Sodium/proton antiport in brush-border membrane vesicles isolated from rat small intestine and kidney. *Biochem J* 154:597-604, 1976.
52. YOSHITOMI K, BURCKHARDT BC, FRÖMTER E: Rheogenic sodium-bicarbonate cotransport in the peritubular cell membrane of rat proximal tubule. *Pflügers Arch* 405:360-366, 1985.
53. GREGER R: Ion transport mechanisms in thick ascending limb of Henle's loop of mammalian nephron. *Physiol Rev* 65:760-797, 1985.
54. PALMER LG, FRINDT G: Amiloride-sensitive Na channels from the apical membrane of the rat cortical collecting tubule. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:2767-2770, 1986.
55. FRINDT G, PALMER LG: Low-conductance K channels in apical membrane of rat cortical collecting tubule. *Am J Physiol* 256:F143-F151, 1989.

56. DOUCET A, MARSY S: Characterization of K-ATPase activity in distal nephron: stimulation by potassium depletion. *Am J Physiol* 253:F418-F423, 1987.
57. GARG LC, NARANG N: Ouabain-insensitive K-adenosine triphosphatase in distal nephron segments of the rabbit. *J Clin Invest* 81:1204-1208, 1988.
58. YOUNES-IBRAHIM M, BARLET-BAS C, BUFFIN-MEYER B, CHEVAL L, RAJERISON R, DOUCET A: Ouabain-sensitive and -insensitive K-ATPase in rat nephron: effect of K depletion. *Am J Physiol* 268:F1141-F1147, 1995.
59. AHN KY, KONE BC: Expression and cellular localization of mRNA encoding the "gastric" isoform of H⁺-K⁺-ATPase α -subunit in rat kidney. *Am J Physiol* 268:F99-F109, 1995.
60. AHN KY, TURNER PB, MADSEN KM, KONE BC: Effects of chronic hypokalemia on renal expression of the "gastric" H⁺-K⁺-ATPase α -subunit gene. *Am J Physiol* 270:F557-F566, 1996.
61. CHEVAL L, ELALOUF JM, DOUCET A: Re-evaluation of the expression of the gastric H,K-ATPase α subunit along the rat nephron. *Pflügers Arch* 433:539-541, 1997.
62. OKUSA MD, GOTTARDI CJ, RAJENDRAN VM, BINDER HJ, CAPIAN MJ: Expression of a protein in rat kidney and distal colon that is related to the gastric H,K-ATPase. *Cell Physiol Biochem* 5:1-9, 1995.
63. CAMPBELL-THOMPSON ML, VERLANDER JW, CURRAN KA, CAMPBELL WG, CAIN BD, WINGO CS, JE MCGUIGAN: In situ hybridization of H-K-ATPase β -subunit mRNA in rat and rabbit kidney. *Am J Physiol* 269:F345-F354, 1995.
64. JAISSER F, ESCOUBET B, COUTRY N, EUGENE E, BONVALET JP, FARMAN N: Differential regulation of putative K-ATPase by low-K diet and corticosteroids in rat distal colon and kidney. *Am J Physiol* 270:C679-C689, 1996.
65. MARSY S, ELALOUF JM, DOUCET A: Quantitative RT-PCR analysis of mRNAs encoding a colonic putative H,K-ATPase α subunit along the rat nephron: effect of K⁺ depletion. *Pflügers Arch* 432:494-500, 1996.
66. WINGO CS, MADSEN KM, SMOLKA A, TISHER CC: H-K-ATPase immunoreactivity in cortical and outer medullary collecting duct. *Kidney Int* 38:985-990, 1990.
67. BASTANI B: Colocalization of H-ATPase and H,K-ATPase immunoreactivity in the rat kidney. *J Am Soc Nephrol* 5:1476-1482, 1995.
68. SANGAN P, RAJENDRAN VM, MANN AS, KASHGARIAN M, BINDER H: Regulation of colonic H-K-ATPase in large intestine and kidney by dietary Na depletion and dietary K depletion. *Am J Physiol* 272:C685-C696, 1997.
69. GIFFORD JD, ROME L, GALLA JH: H⁺-K⁺-ATPase activity in rat collecting duct segments. *Am J Physiol* 262:F692-F695, 1992.
70. ARMITAGE FE, WINGO CS: Luminal acidification in K-replete OMCD; inhibition of bicarbonate absorption by K removal and luminal Ba. *Am J Physiol* 269:F116-F124, 1995.
71. SILVER RB, FRINDT G: Functional identification of H-K-ATPase in intercalated cells of cortical collecting tubule. *Am J Physiol* 264:F259-F266, 1993.
72. WEINER ID, MILTON AE: H⁺-K⁺-ATPase in rabbit cortical collecting duct B-type intercalated cell. *Am J Physiol* 270:F518-F530, 1996.
73. KUWAHARA M, FU WJ, MARUMO F: Functional activity of H-K-ATPase in individual cells of OMCD: localization and effect of K⁺ depletion. *Am J Physiol* 270:F116-F122, 1996.
74. SILVER RB, MENNITT PA, SATLIN LM: Stimulation of apical H,K-ATPase in intercalated cells of cortical collecting duct with chronic metabolic acidosis. *Am J Physiol* 270:F539-F547, 1996.
75. EIAM-ONG S, LASKI ME, KURTZMAN NA, SABATINI S: Effect of respiratory acidosis and respiratory alkalosis on renal transport enzymes. *Am J Physiol* 267:F390-F399, 1994.
76. WINGO CS: Active proton secretion and potassium reabsorption in the rabbit outer medullary collecting duct. Functional evidence for proton-potassium-activated adenosine triphosphatase. *J Clin Invest* 84:361-365, 1989.
77. ZHOU X, WINGO CS: H-K-ATPase enhancement of Rb efflux by cortical collecting duct. *Am J Physiol* 263:F43-F48, 1992.
78. OKUSA MD, UNWIN RJ, VELAZQUEZ H, GIEBISCH G, WRIGHT FS: Active potassium absorption by the renal distal tubule. *Am J Physiol* 262:F488-F493, 1992.
79. EDELMAN IS, BOGOROCH R, PORTER GH: On the mechanism of action of aldosterone on sodium transport: The role of protein synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 50:1169-1177, 1963.
80. DOUCET A, BARLET-BAS C: Involvement of Na⁺, K⁺-ATPase in antidiuretic action of mineralocorticoids in mammalian kidney. *Curr Top Membr Transp* 34:185-208, 1989.
81. MARVER D: Regulation of Na⁺, K⁺-ATPase by aldosterone. *Semin Nephrol* 12:56-61, 1992.
82. SHULL MM, PUGH DG, LINGREL JB: The human Na,K-ATPase α gene: characterization of the 5'-flanking region and identification of a restriction fragment length polymorphism. *Genomics* 6:451-460, 1990.
83. VERREY F, KRAEHNBUHL JP, ROSSIER BC: Aldosterone induces a rapid increase in the rate of Na,K-ATPase gene transcription in cultured kidney cells. *Mol Endocrinol* 3:1369-1376, 1989.
84. VEERING K, GIRARDET M, BRON C, KRAEHNBUHL JP, ROSSIER BC: Hormonal regulation of (Na⁺,K⁺)-ATPase biosynthesis in the toad bladder. Effect of aldosterone and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *J Biol Chem* 257:10338-10343, 1982.
85. EL MERNISSI G, DOUCET A: Short-term effect of aldosterone on renal sodium transport and tubular Na-K-ATPase in the rat. *Pflügers Arch* 399:139-146, 1983.
86. BARLET-BAS C, KHADOURI C, MARSY S, DOUCET A: Sodium-independent in vitro induction of Na-K-ATPase by aldosterone in renal target cells: permissive effect of triiodothyronine. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:1707-1711, 1988.
87. HAYHURST RA, O'NEIL RG: Time-dependent actions of aldosterone and amiloride on Na⁺-K⁺-ATPase of cortical collecting duct. *Am J Physiol* 254:F689-F696, 1988.
88. OBERLEITHNER H, WEIGT M, WESTPHALE HJ, WANG W: Aldosterone activates Na⁺/H⁺ exchange and raises cytoplasmic pH in target cells of the amphibian kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:1464-1468, 1987.
89. BARLET-BAS C, CHEVAL L, FERAILLE E, MARSY S, DOUCET A: Regulation of tubular Na-K-ATPase, in *Nephrology*, ed by Hatano M, Tokyo, Springer-Verlag, 1991, pp 419-434.
90. DE WARDENER HE, MILLS IH, CLAPHAM WF, HAYTER CJ: Studies on the efferent mechanism of sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. *Clin Sci* 21:249-258, 1961.
91. DE WARDENER HE, MACGREGOR GA: Dahl's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for a sustained rise in arterial pressure: its possible role in essential hypertension. *Kidney Int* 18:1-9, 1980.
92. RAYSON BM, GILBERT MT: Regulation of Na⁺, K⁺-ATPase in hypertension. *Semin Nephrol* 12:72-75, 1992.
93. HAMLIN JM, BLAUSTEIN MP, BOVA S, DUCHARME DW, HARRIS DW, MANDEL F, MATHEWS WR, LUDENS JH: Identification and characterization of a ouabain-like compound from human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:6259-6263, 1991.
94. TYMIAK AA, NORMAN JA, BOLGAR M, DIDONATO GC, LEE H, PARKER WL, LO LC, BEROVA N, NAKANISHI K, HABER E, HAUPERT GT Jr: Physicochemical characterization of a ouabain isomer isolated from bovine hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:8189-8193, 1993.

95. ZHAO N, LO LC, BEROVA N, NAKANISHI K, TYMIAK AA, LUDENS JH, HAUPERT GT Jr: Na,K-ATPase inhibitors from bovine hypothalamus and human plasma are different from ouabain: nanogram scale CD structural analysis. *Biochem* 34:9893-9896, 1995.
96. MCDONOUGH AA, TANG MJ, LESCALE-MATYS L: Ionic regulation of the biosynthesis of NaK-ATPase subunits. *Semin Nephrol* 10:400-409, 1990.
97. HERRERA VLM, CHOBANIAN AV, RUIZ-OPAZO N: Isoform-specific modulation of Na⁺,K⁺-ATPase a-subunit gene expression in hypertension. *Science* 241:221-223, 1988.
98. HERRERA VLM, RUIZ-OPAZO N: Alteration of Na⁺,K⁺-ATPase ⁸⁶Rb⁺ influx by a single amino acid substitution. *Science* 249:1023-1026, 1990.
99. DAHL LK, HEINE M, TASSINAR L: Effects of chronic excess salt ingestion: evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension. *J Exp Med* 111:1173-1190, 1962.
100. RAYSON BM: Na⁺/K⁺-ATPase regulation in Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats. *J Biol Chem* 263:11056-11058, 1988.
101. KRISHNA GG, MILLER E, KAPOOR SC: Increased blood pressure during potassium depletion in normotensive men. *N Engl J Med* 320:1177-1182, 1989.
102. KRISHNA GG, KAPOOR SC: Potassium depletion exacerbates essential hypertension. *Ann Intern Med* 115:77-83, 1991.
103. WALKER WG, WHELTON PK, SAITO H, RUSSELL RP, HERMANN J: Relationship between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. *Hypertension* 1:287-291, 1979.
104. KAPLAN NM, CARNEGIE A, RASKIN P, HELLER J, SIMMONS M: Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia. *N Engl J Med* 312:746-749, 1985.
105. STANI A, STRAZULLO P, GIACCO A, PACIONI D, CELENTANO E, MANCINI M: Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Ann Intern Med* 115:53-759, 1991.
106. WINGO CS: Potassium depletion: an etiologic factor for certain forms of low renin hypertension? *J Nephrol* 7: 6-18, 1994.
107. ZHOU X, WINGO CS: Mechanisms of rubidium permeation by rabbit cortical collecting duct during potassium restriction. *Am J Physiol* 263:F1134-F1141, 1992.
108. VOGT B, FAVRE H: Na⁺-K⁺-ATPase activity and hormones in single nephron segments from nephrotic rats. *Clin Sci* 80:599-604, 1991.
109. DESCHÈNES G, DOUCET A: Kinetics of urinary sodium excretion and Na,K-ATPase in the early phase of puromycin aminonucleoside nephrosis(abstract). *J Am Soc Nephrol* 8:493A, 1997.
110. FÉRAILLE E, VOGT B, ROUSSELOT M, BARLET-BAS C, CHEVAL L, DOUCET A, FAVRE H: Mechanism of enhanced Na-K-ATPase activity in cortical collecting duct from rats with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 91:1295-1300, 1993.
111. BERTORELLO AM, APERIA A, WALAAS SI, NAIRN AC, GREENGARD P: Phosphorylation of the catalytic subunit of Na⁺,K⁺-ATPase inhibits the activity of the enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:11359-11362, 1991.
112. CHIBALIN AV, VASILETS LA, HENNEKES H, PRALONG D, GEERING K: Phosphorylation of Na,K-ATPase a-subunit in microsomes and in homogenates of *Xenopus* oocytes resulting from the stimulation of protein kinase A and protein kinase C. *J Biol Chem* 267:22378-22384, 1992.
113. FESCHENKO MS, SWEADNER KJ: Conformation-dependent phosphorylation of Na,K-ATPase by protein kinase A and protein kinase C. *J Biol Chem* 269:30436-30444, 1994.
114. CARRANZA M, FÉRAILLE E, FAVRE H: Protein kinase C-dependent phosphorylation of the Na⁺,K⁺-ATPase a-subunit in rat kidney cortical tubules. *Am J Physiol* 271:C136-C143, 1994.
115. FISONE G, CHENG SXJ, NAIRN AC, CZERNIK AJ, HEMMINGS HC, HÖÖG JO, BERTORELLO AM, KAISER R, BERGMAN T, JÖRVALL H, APERIA A, GREENGARD P: Identification of the phosphorylation site for c-AMP-dependent protein kinase on Na⁺,K⁺-ATPase and effects of site-directed mutagenesis. *J Biol Chem* 269:9368-9373, 1994.
116. BEGUIN P, BEGGAH AT, CHIBALIN AV, BURGNER-KAIRUZ P, JAISSE F, MATHEWS PM, ROSSIER BC, COTECCHIA S, GEERING K: Phosphorylation of the Na,K-ATPase a-subunit by protein kinase A and C in vitro and in intact cells. Identification of a novel motif for PKC-mediated phosphorylation. *J Biol Chem* 269:24437-24445, 1994.
117. CORNELIUS F, LOGVINENKO N: Functional regulation of reconstituted Na,K-ATPase by protein kinase A phosphorylation. *FEBS Lett* 380:277-280, 1996.
118. MEISTER B, FRYCKSTEDT J, SCHALLING M, CORTÉS R, T. HÖKFELT T, APERIA A, HEMMINGS HC, NAIRN AC, EHRlich M, GREENGARD P: Dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein (DARPP-32) and dopamine DA1 agonist-sensitive Na,K-ATPase in renal tubule cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:8068-8072, 1989.
119. BLOT-CHABAUD M, COUNTRY N, LAPLACE M, BONVALET JP, FARMAN N: Role of protein phosphatase in the regulation of Na⁺-K⁺-ATPase by vasopressin in the cortical collecting duct. *J Membr Biol* 153:233-239, 1996.
120. LEA JP, SANDS JM, MCMAHON SJ, TUMLIN JA: Evidence that the inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase activity by FK506 involves calcineurin. *Kidney Int* 46:647-652, 1994.
121. NOGUCHI H: Morphological characteristics and nomenclature of leptospira (spirochaeta) icterohaemorrhagiae. *J Exp Med* 27:593, 1918.
122. SITPRIJA V, PAPATANAGUL V, MERTOWIDJOJO K, BOONPCKNAVIG V, BOONPCKNAVIG S: Pathogenesis of renal disease in leptospirosis: clinical and experimental studies. *Kidney Int* 17:827-836, 1980.
123. SEGURO AC, LOMAR AV, ROCHA AS: Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron* 55:146-151, 1990.
124. AREAN VM, SARASIN G, GREEN JH: The pathogenesis of leptospirosis: toxin production by *Leptospira icterohaemorrhagiae*. *Am J Vet Res* 25:836-843, 1964.
125. KNIGHT LL, MILLER NG, WHITE RJ: Cytotoxic factor in the blood and plasma of animals during leptospirosis. *Infect Immun* 8:401-405, 1973.
126. VINH T, ADLER B, FAINE S: Glycolipoprotein cytotoxin from *Leptospira interrogans* serovar *copenhageni*. *J Gen Microbiol* 132:111-123, 1986.
127. YOUNES-IBRAHIM M, BURTH P, CASTRO FARIA MV, BUFFIN-MEYER B, MARSY S, BARLET-BAS C, CHEVAL L, DOUCET A: Inhibition of Na,K-ATPase by an endotoxin extracted from *Leptospira interrogans*: a possible mechanism for the physiopathology of leptospirosis. *C R Acad Sci III* 318:619-625, 1995.
128. YOUNES-IBRAHIM M, BUFFIN-MEYER B, CHEVAL L, BURTH P, CASTRO FARIA MV, BARLET-BAS C, MARSY S, DOUCET A: Na,K-ATPase: a molecular target for *Leptospira interrogans* endotoxin. *Braz J Med Biol Res* 30:213-223, 1997.
129. BURTH P, YOUNES-IBRAHIM M, GONCALEZ FH, COSTA ER, FARIA MV: Purification and characterization of a Na⁺,K⁺-ATPase inhibitor found in an endotoxin of *Leptospira interrogans*. *Infect Immun* 65:1557-1560, 1997.

3

REGULAÇÃO INTRACELULAR E PAPEL FISIOPATOLÓGICO DOS HORMÔNIOS VASOATIVOS NO RIM

Dulce Elena Casarini
Elisa Mieko Suemitsu Higa
Mirian Aparecida Boim
Oscar Fernando Pavão dos Santos
Nestor Schor



MECANISMOS DA AÇÃO HORMONAL

A biossíntese dos hormônios ocorre em células especializadas usualmente presentes em glândulas endócrinas possuidoras de um fenótipo genético que permite a correta produção dos mesmos. Genes para hormônios polipeptídicos contêm informações capazes de gerar seqüências específicas de aminoácidos de um hormônio e os elementos controles para o início da seqüência de transcrição ativa. Um gene pode codificar informação para múltiplos hormônios ou múltiplas cópias do mesmo hormônio. Normalmente a biossíntese de um hormônio segue um esquema geral que pode ser visualizado na figura 3.1.

Hormônios peptídicos são sintetizados como precursores que podem passar por um ou dois passos de conversão envolvendo clivagem proteolítica gerando o hormônio final. A função da seqüência pré ou pré-pró é facilitar a inserção do peptídeo na membrana do retículo endoplasmático (RE), onde será posteriormente acumulado. Peptidases são então encarregadas de clivar a pré-forma do hormônio, gerando o pró-hormônio, que ainda sofre ação de outras peptidases, gerando o hormônio ativo, acumulado nos grânulos secretórios e liberado da célula por um processo de exocitose, sendo posteriormente expulso para o sistema circulatório geral.

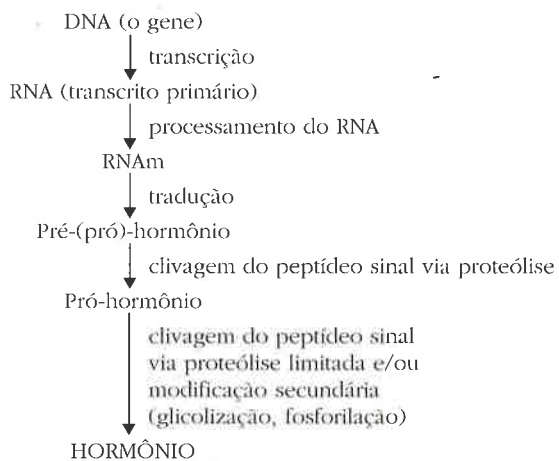


Figura 3.1 – Ilustração esquemática das etapas da biossíntese de um hormônio peptídico.

A regulação da secreção hormonal pode ser controlada basicamente por dois sistemas: um envolvendo o sistema nervoso central e o hipotálamo e outro, onde a função é ativada por um hormônio. A elevação da glicose sanguínea ou o Ca^{++} elevado no soro enviam uma mensagem para uma glândula endócrina, que secreta o hormônio.

O mecanismo da ação hormonal é realizado por duas vias básicas: a primeira, pela entrada do hormônio na célula-alvo, e a segunda, através de

Tabela 3.1 – Sistema de transdução dos receptores hormonais ligados à membrana.

Hormônios agindo via utilização do sistema AMPc		Hormônios agindo via GMPc	Hormônios agindo via IP3	Hormônios agindo via canais de íons
Decréscimo de AMPc	Aumento de AMPc			
Bradicinina	ACTH	Hormônio natriurético atrial	ACTH	Acetilcolina
Norepinefrina (α -adrenérgico)	Calcitonina		Angiotensina II/III	Receptor nicotínico (canal de Na ⁺)
Somatostatina	FSH Glucagon Histamina PGE1 PTH Secretina TSH Vasopressina	Óxido nítrico	Epinefrina Histamina Tromboxano Vasopressina TRH TSH	Óxido nítrico (canal de Ca ⁺⁺)

receptores mediando sinalização transmembrana. Uma grande maioria de hormônios peptídicos não necessita entrar na célula-alvo para iniciar a resposta biológica, pois muitas vezes o domínio de ligação do receptor já existe em uma outra superfície da célula-alvo. Já as várias etapas do sinal de transdução envolvem receptores de membrana, incluindo receptores que ligam adenil ciclase, guanilato ciclase, etapas de fosfoinosítideo, a utilização do Ca⁺⁺ como segundo mensageiro e canais de íons. Na tabela 3.1 podemos visualizar os hormônios que ativam os vários caminhos dos sinais de transdução. Um dado sistema hormônio-receptor pode utilizar mais do que um caminho de sinalização.

Receptores com múltiplos domínios de membrana são ligados com suas respectivas enzimas via proteína G, que é representada por heterotrímeros compostos de subunidades α , β e γ . Funcionalmente as proteínas G são verdadeiros sinais de transdução, pois respondem à ocupação do receptor e modulam a atividade da enzima ligada à membrana, adenilciclase, produzindo o AMPc (segundo mensageiro). Este, por sua vez, ativa a proteína quinase A, fosforilando as proteínas, que amplificam o sinal hormonal inicial. Também é modulada via proteína G a GMPc. Um outro caminho de transdução do sinal via proteína G é por meio da IP3, fosfolipase C e ainda através de canais de íons (Tabela 3.1).

Existem duas classes de canais de membrana: um que está aberto devido à despolarização da membrana (voltagem-dependente) e outro que está ligado, via proteína G, ao receptor de membrana.

HORMÔNIOS RELACIONADOS COM O RIM

O rim como uma glândula endócrina é o sítio de produção de renina e dos seguintes hormônios: eritropoetina, que é um hormônio peptídico essencial para o processo de eritropoiese; 1,25-dihidroxitamina D₃, forma ativa da vitamina D, que é essencial para a homeostase do cálcio, e as calicreínas, um grupo de serinoproteinases que agem sobre o cininogênio, um precursor protéico, para produzir bradicinina e/ou lisilbradicinina, sendo que este último sofre ação de aminopeptidases gerando bradicinina, um potente vasodilatador. Renina é uma enzima proteolítica que age sobre uma α_2 -globulina para produzir angiotensina I, que, sob a ação da enzima conversora de angiotensina I (ECA), produz angiotensina II (AII), capaz de agir no córtex adrenal para estimular a biossíntese de secreção da aldosterona. Na tabela 3.2 resumimos os aspectos endócrinos do rim tanto como uma glândula endócrina secretória quanto como um órgão-alvo endócrino.

SISTEMA CALICREÍNA-CININAS (SCC)

O SCC é composto por pró-calicreínas, calicreínas, cininogênios, cininas, aminopeptidases e cininases¹. São descritos dois sistemas calicreínas-cininas distintos, um plásmatico e um tecidual. É um sistema complexo, já que todos os seus componentes têm um papel importante em algum mecanismo, como por exemplo homeostase renal e inflamação, além de serem utilizados como parâmetros para diagnósticos.

Tabela 3.2 – Hormônios produzidos ou com maior ação no rim.

Hormônios	Órgãos
Produzidos pelo rim	
Eritropoetina	Medula óssea
1 α ,25-diidroxitamina D ₃	Intestino, osso, rim
Renina (uma enzima)	Sangue para mediar a produção de angiotensinas e no rim
Caliceínas	α_2 -globulinas do soro e cininogênio tecidual
Prostaglandinas, endotelina, óxido nítrico	Rim
Agindo no rim	
Aldosterona	
Fator natriurético atrial (ANF)	
1 α ,25-diidroxitamina D ₃	
Endotelinas	
Vasopressina	
Prostaglandinas	
Catecolaminas e outros	

O cininogênio é um precursor protéico que sofre a ação de caliceínas, liberando cininas através do mecanismo específico de proteólise limitada. É uma molécula da fase aguda da inflamação e está envolvido com a inibição de cisteinoproteases.

As caliceínas foram isoladas de diversos líquidos fisiológicos e tecidos animais, apresentando semelhanças nas propriedades moleculares e catalíticas. Podem ser denominadas caliceínas glandulares ou teciduais, que atuam sobre as duas espécies de cininogênio, liberando lisilbradicinina (LBK), diferindo das caliceínas plasmáticas, cujo substrato é o cininogênio de alto peso molecular, sendo bradicinina (BK) a cinina resultante. Apresentam atividade de serinoproteases sobre diversos substratos, além de estarem envolvidas com a contração direta da musculatura lisa². No rim, a caliceína é encontrada nas células dos túbulos conectores, região de transição entre o túbulo contornado distal e o ducto coletor cortical, cuja proximidade anatômica com o aparelho justaglomerular leva a crer que o SCC esteja envolvido com o sistema renina-angiotensina na regulação do fluxo sanguíneo renal, taxa de filtração glomerular e liberação de renina.

As cininas são substâncias vasodilatadoras, mediadoras da hiperemia reativa em glândulas exócrinas, participam de eventos vasculares e celulares que acompanham o processo inflamatório, causam dor, contraem musculatura lisa extravascular e participam do sistema de transporte de eletrólitos por meio de membranas³. Quando injetadas na artéria renal, as cininas provocam aumento de fluxo sanguíneo e natriurese⁴. Essas al-

terações se repetem quando a concentração de cinina no rim é aumentada pela utilização de substâncias que inibem cininases, o que mostra serem as cininas liberadas no rim, substâncias autacóides, regulando o fluxo sanguíneo renal e a excreção de eletrólitos, além de possuírem outras ações sistêmicas. As cininas possuem um efeito diurético e natriurético decorrente da sua capacidade de estimular a produção de PGE₂, a qual suprime a formação de AMPc estimulado pelo hormônio antidiurético (ADH), e de inibir diretamente a formação de AMPc, mediante a ativação da proteína quinase C. A bradicinina tem afinidade pelo receptor B2.

Cininase é uma denominação geral para exopeptidases e endopeptidases que são capazes de hidrolisar ligações peptídicas de cininas como bradicinina (BK=R¹-P²-P³-G⁴-F⁵-S⁶-P⁷-F⁸-R⁹), LBK e metionil-lisilbradicinina (MLBK). As primeiras cininases descritas foram as exopeptidases, carboxipeptidase N ou cininase I (EC 3.4.17.3), que hidrolisa a ligação F⁸-R⁹ da BK, e a cininase II, ou enzima conversora de angiotensina I, uma dipeptidil carboxipeptidase (EC 3.4.15.1), que hidrolisa a ligação P⁷-F⁸. Esta última é capaz de converter angiotensina I em angiotensina II, além de hidrolisar encefalinas e substância P^{5,6}. As endopeptidases hidrolisam, na molécula de BK, as ligações P³-G⁴, G⁴-F⁵ e F⁵-S⁶. Enzimas com essa especificidade, que apresentam atividade cininásica, são amplamente distribuídas em tecidos e fluidos corporais.

Na circulação, a meia-vida da bradicinina é de 17 segundos, indicando ser o peptídeo eficientemente inativado logo após a sua formação. A rá-

vida inativação da BK na circulação não pode ser explicada apenas pela atividade cininásica encontrada no plasma, mas principalmente por enzimas teciduais; desta forma, a inativação da BK *in vivo* durante algum tempo foi atribuída à ação da cininase II encontrada na membrana do endotélio vascular do pulmão⁷⁻⁹. Além do pulmão, outros órgãos são importantes no catabolismo de cininas circulantes, pois verificou-se que a BK era inativada quando perfundida em preparação de rato com exclusão do pulmão¹⁰. A inativação eficiente da BK perfundida em fígado de rato, *in situ* e a purificação da cininase de endotélio hepático ressaltam a importância de enzimas do endotélio no catabolismo da BK circulante^{11,12}.

Cininas liberadas no interior dos tecidos devem ser inativadas por hidrolases tissulares. Embora bem menos estudadas que as cininases de plasma e endotélio, enzimas que hidrolisam a bradicinina já foram localizadas e purificadas do tecido hepático¹³, cerebral^{14,15} e renal¹⁶. A cininase II ou ECA é encontrada no glomérulo e no túbulo proximal, sendo excretada na urina.

Também foram isoladas de urina humana enzimas que inativam cininas. Em 1978, dois trabalhos independentes^{9,17} descreveram exopeptidases com atividade cininásica, superpondo-se à atividade de carboxipeptidase e cininase II de plasma. Casarini et al., em 1992 e 1995^{18,19}, purificaram e caracterizaram oito enzimas capazes de inativar cininas: duas atividades do tipo carboxipeptidase, duas enzimas conversoras de angiotensina I, duas serinoendopeptidases (H1 e H2), uma prolil endopeptidase (PE) e uma endopeptidase neutra (NEP-like).

Ciclini et al.²⁰ verificaram a ocorrência de uma distribuição quantitativamente diferente de cininases nos vários tecidos estudados (fígado, cérebro, baço, rim, pulmão, coração, músculo esquelético e liso), com predomínio em pulmão e rim.

As cininas estão envolvidas em processos fisiopatológicos, considerando que têm ações fisiológicas sobre os vasos, interstício e túbulos renais. No modelo experimental de IRA isquêmica por norepinefrina, a infusão simultânea de bradicinina atenuou de forma significativa a redução do "clearance" de inulina; efeito esse devido à capacidade da bradicinina de preservar a integridade metabólica celular. O SCC pode contrabalançar o efeito vasoconstritor da AII e manter constante a resistência vascular renal nas alterações na ingestão de sódio ou na pressão de perfusão.

SCC parece ter influência na IRA induzida por sepse. Cumming et al.²¹ demonstraram, em um modelo animal de sepse, que a inibição da calicreína plasmática pela administração de aprotini-

na é capaz de corrigir a hipotensão arterial sistêmica, a redução da resistência vascular periférica, melhorando dessa forma o ritmo de filtração glomerular. Esses achados foram confirmados em outros modelos, sugerindo que o SCC tem papel importante na IRA relacionada à sepse.

O envolvimento do SCC renal na fisiopatologia da nefropatia obstrutiva, foi sugerido nos estudos de Yarger et al.²². Nesses estudos foi verificado que o efeito benéfico do captopril era determinado pelo decréscimo de formação de angiotensina I e decréscimo da inativação de BK. Agentes anticininas podem diminuir o efeito do captopril pela resposta vasodilatadora de aprotinina e carboxipeptidase B. Em rim obstruído, o decréscimo da formação de cinina, mesmo quando a cinina é destruída normalmente (ausência de captopril), está associado a um aumento no fluxo sanguíneo renal. Explicações para esse fato são possíveis, levando em consideração que o efeito vasoconstritor das cininas no rim obstruído é provavelmente indireto. Estudos de Sealey et al.²³ demonstraram que infusão de cininas em rins hidronefróticos age como um potente fator estimulante para a produção do vasoconstritor tromboxano (TXA₂). O segundo possível mecanismo envolve calicreína, a enzima geradora de cininas presente no néfron distal. Esta enzima não só leva à produção de cininas no túbulo renal, mas é um potente agente que ativa pró-renina em renina, levando à estimulação do SRA. No terceiro mecanismo, cininas podem estimular diretamente a liberação de renina nas células justaglomerulares²⁴. Portanto, o efeito benéfico da aprotinina no rim obstruído é provavelmente mediado pelo decréscimo de produção de tromboxano ou renina ou ainda ambos.

Infusão intrarenal de BK em cães conscientes por sete dias não tem efeito significativo na excreção urinária de sódio ou pressão arterial sanguínea²⁵. Essas observações sugerem que as cininas circulantes não exercem um efeito importante na pressão sanguínea a longo prazo, mas não excluem um papel vasodepressor da renina produzida localmente (intra-renal).

Levy et al.²⁶ demonstraram uma relação direta do fluxo sanguíneo e da excreção urinária de calicreína em pacientes com hipertensão essencial. Almeida et al.²⁷ demonstraram uma concentração reduzida do cininogênio plasmático em pacientes com hipertensão maligna comparada com hipertensos essenciais e indivíduos normais. Depois de três meses de controle adequado da pressão sanguínea, a concentração do cininogênio plasmático ainda permaneceu diminuída, sugerindo que os níveis reduzidos não são resultado da hipertensão severa, mas sim contribuem para a sua patogênese.

Apesar de muito se estudar o SCC, localizando-o em nível renal, a informações com relação a eventos fisiológicos e fisiopatológicos induzidos no rim por esse sistema são poucas e às vezes até mesmo contraditórias.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

O sistema renina-angiotensina (SRA) tem importante função na regulação da pressão arterial e na homeostase de eletrólitos²⁸. Classicamente o SRA é um sistema endócrino cuja substância ativa, angiotensina II (AII), é liberada por proteólise enzimática seqüencial do substrato de origem hepática, o angiotensinogênio.

A renina é uma aspartil endopeptidase (E.C. 3.4.23.15) que cliva o angiotensinogênio liberando o decapeptídeo angiotensina I (AI), biologicamente inativo, que é convertido em AII pela ação da enzima conversora de angiotensina I (ECA). É sintetizada e armazenada nos grânulos eletrodensos no aparelho justaglomerular, situado no córtex renal. Ela é liberada como pré-pró-renina dentro das células justaglomerulares, sendo o pré-peptídeo removido no retículo endoplasmático durante a síntese. A pró-renina é convertida em renina *in vivo*, por um mecanismo que não se sabe ao certo. Já *in vitro*, sabe-se que a calicreína é capaz de ativá-la²³. Apresenta massa molecular em torno de 39-54kDa, pH ótimo ao redor 5,0 a 5,4²⁹.

Apesar de a renina ativa ser produzida em grandes quantidades pelo rim, sítios extra-renais expressam RNAm para renina como vasos sanguíneos, glândulas adrenais, cérebro, útero e placenta. O controle da secreção de renina pode ocorrer por ação de estímulos mecânicos, neurais e hormonais, em respostas às mudanças fisiológicas e fisiopatológicas. Estímulos primários, como redução da perfusão renal, restrição à ingestão de sal e depleção de sal diminuem a liberação de renina, bem como a administração de diuréticos ou clampeamento agudo da artéria renal³⁰.

O angiotensinogênio plasmático é uma glicoproteína de peso molecular variando entre 52 e 60kDa³¹⁻³³. O fígado é o sítio primário para a síntese deste precursor protéico³⁴, no entanto, RNAm para angiotensinogênio pode ser encontrado no sistema nervoso central, rim, coração, tecidos vasculares, glândulas adrenais³⁵⁻⁴⁰. No rim a expressão de RNAm para angiotensinogênio é mais abundante no córtex, primariamente no túbulo proximal e em menor quantidade nos glomérulos; baixas quantidades também são encontradas na medula externa e interna^{41,42}. A síntese de angiotensinogênio pode ser regulada por ação hormonal. Em muitos modelos *in vitro* e *in vivo* foi

demonstrado que administração de glicocorticóides, estrógenos, AII e de hormônios da glândula tireóide é capaz de estimular a síntese e liberação de angiotensinogênio.

A angiotensina I (AI), peptídeo inativo, é formada pela ação da renina sobre o angiotensinogênio. A estrutura de AI é encontrada na porção N-terminal da molécula de angiotensinogênio. Entretanto, são encontradas diferenças entre as espécies no que diz respeito ao local de hidrólise no angiotensinogênio pela renina. Em cavalo, porco e rato, a renina cliva a ligação peptídica Leu¹⁰-Leu¹¹⁴³, enquanto no homem, a ligação correspondente é Leu¹⁰-Val^{11,44}.

AII é um peptídeo vasopressor com grande importância na homeostase vascular e balanço de sal e água. É formada pela clivagem do decapeptídeo AI pela enzima conversora de angiotensina I (ECA), por meio da liberação do dipeptídeo C-terminal His-Leu⁶. A ECA é uma metaloenzima altamente glicosilada com peso molecular variando de 100 a 130kDa. É uma enzima com especificidade ampla e dependente de cloreto para sua atividade. Embora *in vitro* a ECA seja capaz de hidrolisar muitos substratos diferentes, *in vivo* ela é mais seletiva, preferindo AI e bradicinina como substratos. AII e alguns de seus metabólitos, tais como AIII, Ang¹⁻⁷ e Ang IV, são produzidos localmente em vários tecidos, incluindo rim, supra-renal, coração, sistema nervoso e vasos. A AII interage com receptores na superfície celular e produz uma variedade de efeitos fisiológicos. Com base em análises de local de ligação usando antagonistas de receptores, hoje são conhecidos dois tipos desses receptores, denominados AT1 e AT2. Eles estão presentes no rim e possuem diferenças tanto em relação ao acoplamento às vias de transduções de sinais quanto a efeitos desencadeados pelo seu estímulo.

Em nível renal, a AII tem importantes funções hormonais, parácrinas e autócrinas⁴⁵. O peptídeo está integralmente envolvido na auto-regulação da filtração glomerular em resposta às mudanças de pressão de perfusão renal. AII reduz a excreção de sal, corrigindo o volume extracelular durante os estados de hipovolemia e depleção crônica de sal, por meio de efeitos na hemodinâmica renal e função renal no epitélio tubular. A AII pode também promover crescimento e reparo e hipertrofia celular; sendo que, em célula mensangial, induz hipertrofia, gerando produção de fatores de crescimento, que levam ao aumento da produção de matriz extracelular^{46, 47}.

Através do controle da distribuição do fluxo sanguíneo renal, AII age no tônus das arteríolas aferentes e eferentes, permitindo que ocorram,

desta maneira, mudanças na pressão glomerular e regulação da taxa de filtração glomerular⁴⁸

Nos modelos de insuficiência renal aguda (IRA) nefrotóxica pelo glicerol, ciclosporina e mercúrio, a reposição de sódio vem suprimir a síntese de AII, reduzindo a nefrotoxicidade dessas substâncias. A AII participa ainda na patogênese de alguns modelos experimentais, tais como obstrução ureteral, isquemia renal, nefrotoxicidade por aminoglicosídeos, glomerulonefrite por soro nefrotóxico.

O sistema renina-angiotensina e o sistema nervoso simpático estão ativados durante o choque endotóxico, com aumento da atividade plasmática de renina e vasoconstrição renal⁴⁹. Lugon et al. demonstraram que a infusão de captopril protege contra a redução do fluxo sanguíneo renal e ritmo de filtração glomerular desencadeada pelo LPS⁵⁰. Isso poderia ser devido a um efeito de produção de AII ou inativação de cininas.

Na nefropatia obstrutiva, o SRA está ativado precocemente, mas a contribuição desse sistema hormonal para as mudanças num período mais evoluído não é considerada evidente, pois os níveis de renina não estão elevados e a resistência vascular renal diminui em resposta à saralasin. A diminuição de renina renal volta ao normal após 24h de obstrução, mesmo com redução severa do fluxo sanguíneo renal que é consequência da existência de renina no interstício renal, que controla a resposta renal vascular para ativação do SRA⁵¹.

Em animais, isquemia renal aguda estimula a produção de renina nas células justaglomerulares. Essa ativação do SRA pode ter um papel na patogênese da injúria isquêmica renal, porque a aparência morfológica dos rins agudamente isquêmicos lembra a produzida por administração de doses excessivas de AII^{52,53}. Essa hipótese é também suportada pelos efeitos benéficos de antagonistas de angiotensina em alguns modelos animais de IRA isquêmica. O papel da angiotensina na isquemia renal humana parece ser bem complexo. Em pacientes com isquemia renal crônica devida a estenose da artéria renal, angiotensina aparece para controlar o ritmo de filtração glomerular, mesmo que a inibição da ECA leve a alterações no ritmo de filtração nesses pacientes^{54,55}.

O papel do aumento da síntese de renina em alterações causadas pela ciclosporina na hemodinâmica glomerular não está definido. Conflitantes trabalhos na literatura sugerem que inibidores de ECA podem melhorar o ritmo de filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal ou podem não produzir este efeito em ratos tratados com ciclosporina. Entretanto, essas observações podem ter pequena relevância para nefrotoxicidade por ci-

closporina em humanos. Em indivíduos normais, administração aguda de ciclosporina não altera os níveis de renina plasmática e, em pacientes que sofreram transplante renal tratados com ciclosporina, níveis baixos de renina são detectados.

Inibidores de ECA abolem a proteinúria em ratos com glomerulonefrite por soro nefrotóxico⁵⁶. Numa fase mais avançada, um antagonista de angiotensina melhora tanto o ritmo de filtração glomerular como o fluxo sanguíneo renal em ratos⁵⁷. Pelo fato de esses modelos produzirem lesões histológicas similares às que ocorrem em pacientes com glomerulonefrite inflamatória, é possível que angiotensina tenha um papel na disfunção renal que ocorre na fase aguda da nefrite humana.

ENDOTELINA

A endotelina (ET) é um peptídeo de 21 aminoácidos, isolado inicialmente do meio de cultura de células endoteliais de aorta porcina⁵⁸, tendo sido identificadas até o presente três isoformas, denominadas de endotelinas 1, 2 e 3 (ET-1, ET-2 e ET-3), codificadas por genes distintos⁵⁹. Ela é produzida por meio da quebra de um peptídeo de 39 aminoácidos denominado de "big endotelina", através da enzima conversora da endotelina (ECE).

Além das células endoteliais, uma grande variedade de células em cultura é capaz de produzir este peptídeo; por exemplo, células do músculo liso vascular⁶⁰, células mesangiais⁶¹, células epiteliais renais⁶² etc. Nas células endoteliais, predomina a ET-1, enquanto a ET-2 e a ET-3 são virtualmente não-detectáveis. A ET-1 é expressa predominantemente no pulmão, sistema nervoso central, coração, rim, trato gastrointestinal e placenta⁶³. A ET-2 é encontrada quase que exclusivamente no intestino, com traços no músculo e coração, enquanto a expressão da ET-3 predomina no sistema nervoso central, pituitária, intestino e medula interna do rim⁶⁴. A distribuição variável das isoformas de ET sugere que ela possua múltiplas funções tanto dentro quanto fora do sistema vascular.

A transcrição e liberação da ET ocorre em resposta a diversos estímulos mecânicos e químicos, incluindo vários moduladores conhecidos da hemodinâmica sistêmica e renal, vários mediadores da inflamação, fatores de crescimento e fatores da coagulação (Tabela 3.3)⁶⁵. Estudos das isoformas de ET com radioligantes indicaram a presença de duas classes de receptores: tipo I, envolvidos na vasoconstrição, broncoconstrição e estimulação da biossíntese da aldosterona; tipo II, ligados à inibição da agregação plaquetária e vasodilatação.

Tabela 3.3 – Fatores que estimulam e inibem a transcrição e secreção da ET *in vitro*.

Estímulos	Inibidores
Hormonal	
Angiotensina II	Peptídeo natriurético atrial
Arginina vasopressina	Peptídeo natriurético cerebral
Bradicinina	Bradicinina
Endotelina 1	
Epinefrina	
Insulina	
Glicocorticóides	
Prolactina	
Mediadores da inflamação	
Endotoxina	
Interleucina-1	
Fator de necrose tumoral	
Interferon- β	
Fatores de crescimento	
EGF – fator de crescimento do endotélio	
IGF – fator de crescimento inibidor	
TGF- β – fator de crescimento transformador- β	
Fatores de coagulação	
Trombina	Heparina
Tromboxano A ₂	Prostacilina
Fator ativador de plasminogênio	
Outros	
Ionóforo de cálcio	Ativadores da proteína quinase A
Hipóxia	Óxido nítrico
"Shear stress"	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
Lipoproteínas de baixa densidade	
Éster de forbol	
N ^G -monometil-L-arginina	
Azul de metileno	

Através da clonagem molecular, foi elucidada a seqüência de aminoácidos de sete receptores de ET, que podem ser divididos em duas classes, ambas pertencendo à superfamília da proteína G: ET_A, mediador da ação parácrina, vasoconstritora da ET-1 sobre as células do músculo liso vascular e também da indução da mitogênese e ET_B, mediador da ação não-seletiva das ET, incluindo a ação autócrina relacionada à estimulação da liberação da prostaciclina (PGI₂) e do fator relaxante derivado do endotélio (EDRF) pelas células endoteliais, causando vasodilatação. Por outro lado, as células endoteliais ativam a enzima conversora da angiotensina, provocando a produção de angiotensina II (AII), que age de maneira sinérgica com a ET⁶⁶.

A ocupação dos receptores da ET é acoplada à ativação da fosfolipase C, via proteína-G insensível à toxina pertussis, em todos os tecidos que expressam as formas ET_A e ET_B⁶⁷. Isto resulta na produção de trifosfato de inositol (IP₃) e na mobi-

lização do cálcio (Ca⁺⁺) livre intracelular, causando aumento transitório da sua concentração. Em associação com estas alterações ocorre elevação do diacilglicerol (DAG), ativação da proteína quinase C (PKC) e abertura de canais de Ca⁺⁺. Dependendo da célula-alvo, são abertos os canais de Cl⁻, de K⁺ ou de Na⁺⁶⁸. Estes eventos relacionados à sinalização intracelular ativados pela ET podem ser uma explicação para a variedade de efeitos biológicos exercidos por ela.

Entre as inúmeras ações fisiológicas da ET, a ação hemodinâmica sistêmica e a ação promitogênica são as que têm maior repercussão ao nível renal. Quando a ET é injetada intravenosamente em animais, causa redução inicial da pressão arterial sistêmica, que é seguida por uma resposta pressora prolongada.^{58,59} A vasodilatação induzida pela ET parece ser mediada pelo EDRF ou pela prostaciclina, liberados das células endoteliais pela própria ET⁶⁹.

A ET induz contração tanto em artérias quanto em veias, com efeito mais acentuado nas veias, tendo efeito também sobre outras preparações de músculo liso; a resposta contrátil tem instalação lenta, porém de duração prolongada e de difícil reversão⁶⁹. A concentração necessária para se alcançar metade do efeito máximo (EC₅₀) da resposta contrátil é de 0,2 a 5,0nM⁵⁸, o que caracteriza a ET como o mais potente vasoconstritor identificado até hoje. Os mecanismos celulares desta vasoconstrição não são claros, mas parecem ser mediados através de dois sistemas distintos de sinalização intracelular, ou seja, a abertura de canais de cálcio⁵⁸ e a ativação da fosfolipase C⁶⁷.

É interessante ressaltar que as três isoformas da ET apresentam diferentes atividades biológicas. Na artéria coronária porcina, Inoue et al.⁵⁹ observaram que a ET-2 é a mais potente das três com relação ao seu efeito pressor prolongado e à sua resposta vasoconstritora máxima, sendo a escala para a atividade contrátil: ET-2 > ET-1 > ET-3. Estes pesquisadores observaram também que a potência biológica destas três isoformas correlaciona-se com sua propriedade hidrofóbica, sendo a ET₂ a mais hidrofóbica.

A ET estimula o crescimento e a proliferação em uma variedade de tipos celulares incluindo as células do músculo liso vascular⁷⁰, endoteliais⁷¹, mesangiais⁷² e fibroblastos⁷³. A ET ativa a troca Na⁺/H⁺ nas células mesangiais em cultura, causando alcalinização intracelular, outro fator que poderia contribuir para a proliferação celular⁷⁴. Ela estimula o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) em células mesangiais e talvez o efeito mitogênico possa estar relacionado à ação autócrina destes fatores⁷².

O rim é uma rica fonte em receptores ET_A e ET_B, localizados principalmente no glomérulo e na medula interna⁷⁵, além de ser uma fonte rica em endopeptidases neutras⁷⁶, que possuem atividade conversora de ET. Além disso, como já citado, diversas células renais incluindo as endoteliais⁵⁸, mesangiais⁶¹ e epiteliais⁶² têm a capacidade de sintetizar o peptídeo, sugerindo ser a ET um importante modulador da função renal.

A infusão de anticorpos antiendotelina ou de antagonistas específicos de receptores da ET em animais normais não causou alteração da pressão arterial, da filtração glomerular (FG) ou do fluxo sanguíneo renal, indicando que a produção basal deste peptídeo não tem participação sobre a hemodinâmica sistêmica ou renal, quando em condições fisiológicas⁷⁷.

Entretanto, a administração intravenosa de ET tem efeitos acentuados nos determinantes da ultrafiltração glomerular, causando aumento das re-

sistências arteriolares aferente e eferente e redução do K_r. Este efeito ocorreu provavelmente devido à contração mesangial, fenômeno demonstrado por outros pesquisadores, em cultura de células expostas à ET, por meio de medidas da área de superfície celular⁷⁸.

O efeito da ET administrada exogenamente sobre a excreção de Na⁺ pelo rim está altamente correlacionado a alterações da pressão de perfusão renal e da FG, resultando em natriurese pressórica como resposta a doses pressoras prolongadas de ET, ou em redução da excreção de Na⁺ conseqüente à diminuição substancial da FG. Entretanto, alguns pesquisadores observaram acentuada diurese que persistiu mesmo com a redução da FG, após infusão de ET *in vivo*⁷⁹.

A interação da ET com outros peptídeos como o fator natriurético atrial (ANP), a vasopressina (AVP) ou com o sistema renina-angiotensina poderia explicar as alterações provocadas na excreção de Na⁺. Já se demonstrou que o nível plasmático de ANP eleva-se em resposta a altas doses intravenosas de E⁸⁰. Observou-se também que doses pressoras de ET causam aumento da atividade plasmática de renina e dos níveis de aldosterona circulante, enquanto doses menores causam efeito oposto. A administração de ET em doses farmacológicas causa elevação dos níveis de AVP, ao mesmo tempo em que ocorrem alterações marcantes na hemodinâmica sistêmica⁸¹.

A ET tem sido implicada na patogênese da hipertensão arterial sistêmica, da insuficiência renal aguda isquêmica, da nefrotoxicidade da ciclosporina, da progressão da doença renal, da rejeição vascular do rim transplantado e da síndrome hepatorenal, onde estão presentes condições hemodinâmicas renais diversas. Isto sugere a interferência de múltiplos fatores, como concentrações diferentes do hormônio, densidade dos receptores ou mesmo interação com outros peptídeos. Vários investigadores encontraram níveis plasmáticos de ET elevados em pacientes com hipertensão arterial essencial e em pacientes hipertensos em programa de hemodiálise^{82,83}.

Na hipertensão experimental tipo Goldblatt II, DOCA-sal e nos ratos espontaneamente hipertensos (SHR), embora os níveis de ET plasmáticos não estejam aumentados, seus vasos sanguíneos, isolados, apresentam maior sensibilidade e resposta à ET^{84,85}. A infusão intravenosa de anticorpos antiendotelina específicos foi capaz de reduzir a pressão arterial e a resistência vascular dos SHR, enquanto estes efeitos não foram observados nos seus controles, os Wistar-Kyoto. Estudo em humanos observou que pacientes com insufi-

ciência renal aguda (IRA) apresentavam níveis elevados de ET circulante, que normalizaram após a recuperação da mesma⁸⁶.

Em ratos submetidos a modelo experimental de IRA isquêmica observou-se aumento dos níveis circulantes e da concentração de ET no parênquima renal, sendo que o pré-tratamento com antagonista do receptor ET_A atenuou a redução da FG e as lesões histológicas⁸⁷. Observou-se também que a isquemia renal de 45 minutos causa aumento seletivo da expressão do RNAm da pré-ET-1 no rim⁸⁸.

Existem evidências da participação da ET na vasoconstrição renal e IRA devido à sepse, já que, experimentalmente, verificou-se estimulação na liberação deste peptídeo em resposta à endotoxina⁸⁹.

A participação da ET na nefrotoxicidade da ciclosporina é sugerida pela sua produção aumentada em pacientes^{90,91}, animais⁹² e células em cultura⁹³ tratados com este imunossupressor. Além disso, estudos experimentais mostram que anticorpos antiendotelina⁹⁴ ou o antagonista específico do receptor ET_A têm efeito protetor contra a nefrotoxicidade da ciclosporina⁹⁵.

A ET participa na redução progressiva da função renal em modelo de ablação de massa renal. Observam-se níveis elevados de ET plasmático e urinário. A excreção urinária de ET correlaciona-se com a proteinúria⁹⁶.

Já é bem estabelecida hoje a importância de agentes liberados de células residentes ou de células infiltrantes no desenvolvimento e progressão da doença glomerular; inúmeros mediadores pró-inflamatórios como o fator de crescimento transformador- β (TGF- β), trombina, PDGF, e TXA₂ são liberados em resposta à lesão vascular, sendo capazes de induzir a mitogênese, produção aumentada de matriz e outras respostas inflamatórias⁹⁷, ao mesmo tempo em que estimulam a secreção de ET pelas células endoteliais glomerulares e pelas células mesangiais⁹⁸. Na inflamação do glomérulo, células infiltrantes, como macrófagos, polimorfonucleares e mastócitos, podem ser uma fonte importante de secreção de ET. A ET assim secretada, ligando-se aos seus receptores na célula mesangial, iniciaria inúmeras ações biológicas que contribuiriam para a resposta inflamatória, como a contração, proliferação, síntese e rearranjo da matriz, alterações estas que contribuiriam para a progressão da doença renal.

PROSTAGLANDINAS

Prostaglandinas são substâncias produzidas a partir da forma livre do ácido aracônico, sob a ação das cicloxigenases (COX). O ácido aracônico

(AA), um ácido graxo poliinsaturado, é formado no fígado através da alongação e desnaturação de um ácido graxo essencial proveniente da dieta, o ácido linoléico⁹⁹, sendo em seguida esterificado em fosfolípidos da membrana celular. Sob a ação da fosfolipase A₂, num mecanismo envolvendo a proteína G e dependente de Ca⁺⁺/calmodulina, ou da fosfolipase C, envolvendo o diacilglicerol (DAG), o AA da membrana é transformado em AA livre, sendo este passo limitante da velocidade do seu metabolismo¹⁰⁰.

O AA livre sofre a incorporação de átomos de oxigênio através de três grandes vias enzimáticas, todas presentes no rim e resultando na formação de moléculas biologicamente ativas, exercendo ação local (autacóides), sendo coletivamente denominadas de eicosanóides. A via da COX, a mais importante presente no rim, resulta na formação de prostaglandinas (PGs) e tromboxanos; a via da lipoxigenase, na formação de ácidos mono, di e trihidroxieicosatetraenóico (HETEs), leucotrienos (LTs) e lipoxinas (LXs); e a via da citocromo P-450 (CYP450) leva à formação do ácido epoxieicosatetraenóico (EETs), HETEs e derivados monoxigenados do AA.

A COX está presente na membrana endoplasmática, nuclear e mitocondrial¹⁰¹, na célula endotelial arterial e arteriolar, células mesangiais¹⁰², células epiteliais glomerulares¹⁰³, células intersticiais renais¹⁰⁴ e ao longo da maioria dos segmentos do túbulo¹⁰⁵ sendo hoje conhecidas a COX-1 e a COX-2. A exposição ao PDGF ou ao EGF aumenta a expressão dos genes da COX e, portanto, a liberação destes fatores de crescimento durante a lesão imune glomerular deve contribuir para a indução do RNAm da COX, processo onde parece existir a participação da PKC ou o aumento da produção de AMPc¹⁰⁶. Os corticóides, por sua vez, suprimem a formação das PGs através da inibição da COX em nível de tradução¹⁰⁷.

As PGs são geradas e liberadas localmente em diferentes segmentos do néfron em resposta a vários estímulos hormonais, químicos ou físicos: AII, BK, NE, PAF, que aumentam a atividade das fosfolipases; AVP e obstrução ureteral, que estimulam a atividade da cicloxigenase, e outros, como a serotonina, IL-1, EGF, U-44069, estradiol, A23187, endotoxina, radicais livres, isquemia/hipóxia, ativação da PKC, endocitose e também a suplementação de ácido linoléico na dieta.

A atividade da COX pode ser inibida irreversivelmente por altas doses de aspirina e reversivelmente inibida pela maioria dos agentes antiinflamatórios não-esteróides. Segundo alguns, baixas doses de aspirina (0,45mg/kg) inibem preferencialmente a produção periférica de PGs, sem comprometer sua síntese renal¹⁰⁸.

Estudos moleculares e farmacológicos demonstram a existência de receptores seletivos para cada prostaglandina, tendo já sido clonados e sequenciados os DNAs complementares de receptores para TXA₂, PGE₂, PGF_{2α}, e PGI₂, a seqüência de aminoácidos para estes receptores sugere que estes pertencem à família das proteínas G.

O principal papel dos produtos da COX na fisiologia renal é o de mediar e/ou modular a ação hormonal, sendo que a inibição da atividade da COX na ausência de hormônios como a AII ou a AVP tem pouco efeito sobre os parâmetros renais¹⁰⁹. Várias evidências indicam que os produtos da COX podem ser divididos em relaxantes (PGE₂ e PGI₂) e constritores do músculo liso (TXA₂, PGF_{2α}, e PGE₂ em certas circunstâncias). Existem também evidências de que a síntese e liberação de PGE₂ e PGI₂ pelas células mesangiais modulam a ação constritora da AII, NE e AVP⁹⁶, fato confirmado por estudos *in vivo* demonstrando que a resposta do fluxo sanguíneo renal (FSR) e do K_f a estes hormônios é acentuada na presença de inibidores da COX¹¹⁰.

Além de modular a ação de vasoconstritores, as PGs são responsáveis pelas ações de alguns agentes vasodilatadores; por exemplo a PGI₂, que age como mediador da ação vasorrelaxante da dopamina e Mg⁺², da hidralazina e do EGF. Estudos *in vivo* ou utilizando rins isolados e artificialmente persuadidos, glomérulos isolados ou células mesangiais em cultura indicam que as PGs, em especial a PGE₂ e PGI₂, têm capacidade para liberar renina.

Além disso, sabe-se que em estados eurolêmicos e na ausência de depleção de sal, a inibição aguda da COX tem pouco efeito sobre a FG ou o FSR; entretanto em condições onde o tônus vascular está elevado, como na hemorragia, na infusão de NE, ou na estimulação do nervo renal, a inibição da síntese de PGs resulta em redução acentuada da FG e do FSR¹¹¹, enquanto que a infusão de PGE₂ ou PGI₂ atenua a vasoconstrição.

Outro fato bem estabelecido é que os metabólitos do AA originados via COX exercem efeitos importantes no transporte de sal e água pelo rim através de ação direta nas células epiteliais do néfron, produzindo, portanto, efeitos que independem de alterações hemodinâmicas.

Existem poucos dados a respeito das ações das PGs no túbulo proximal, no qual a produção destes metabólitos da COX tem se mostrado pouco significativa¹⁰⁵. Já o ramo ascendente grosso alça de Henle possui alta densidade de receptores para a PGE₂, com expressão elevada de RNAm para os receptores IP₃¹¹², sendo os ductos coletores os principais segmentos do néfron responsáveis pela síntese de PGs¹⁰⁵.

Existem evidências da participação dos eicosanóides na proliferação celular; a PGF_{2α} e o tromboxano, na presença de baixas concentrações de soro, são capazes de estimular a proliferação de células mesangiais em cultura, enquanto o iloprost, um análogo sintético estável da PGI₂, conseguiu inibir a proliferação destas células sob estímulo de soro. Estas anormalidades ao nível das células mesangiais e glomerulares podem ter importante repercussão sobre as lesões inflamatórias e não-inflamatórias do rim.

Por outro lado, a PGE₁ e a PGE₂ são capazes de alterar a resposta imune de várias maneiras, por exemplo impedindo a expressão de antígenos na superfície dos macrófagos e inibindo a liberação de IL-2. O análogo da PGE₁, o misoprostol, conseguiu reduzir a lesão renal isquêmica e a lesão renal tóxica produzidas pelo cloreto de mercúrio, sem afetar o FSR, sugerindo uma ação citoprotetora e não um efeito hemodinâmico¹¹³. Além disso, o misoprostol aumentou a sobrevida do enxerto renal em pacientes tratados com a ciclosporina¹¹⁴.

Existem várias evidências sugerindo a participação dos eicosanóides na patogênese de várias doenças renais. As PGs vasodilatadoras, PGE₂ e PGI₂, parecem ter participação importante na hiperfiltração do *Diabetes mellitus*¹¹⁵. Por outro lado, o vasoconstritor TXA₂ parece ter um papel no desenvolvimento da albuminúria e das alterações da membrana basal, características desta doença¹¹⁶.

Parece que os produtos da COX podem acentuar a retenção de sal que caracteriza algumas formas de hipertensão essencial, sendo que drogas antiinflamatórias não-esteróides causam retenção de sal em pacientes hipertensos mas não em indivíduos normais¹¹⁷.

As PGs e tromboxanos têm sido relacionados à lesão renal induzida por vários tipos de toxinas, como por exemplo os aminoglicosídeos¹¹⁸, a anfotericina B¹¹⁹, a ciclosporina¹²⁰.

Em pacientes com insuficiência renal crônica secundária à lesão inflamatória glomerular ou à glomerulonefrite crônica mediada por imunocomplexos, demonstrou-se um papel benéfico da PGI₂ e prejudicial do TXA₂; sugere-se a inibição seletiva da síntese de TXA₂ com aspirina em baixa dose, ou com inibidores da sua síntese, ou mesmo com antagonistas dos seus receptores¹²¹.

Alterações dos tromboxanos e PGs parecem estar envolvidas em doenças renais mediadas imunologicamente. Por exemplo, na nefrite por soro nefrotóxico, modelo experimental de doença antimembrana basal glomerular, ocorre aumento da síntese de tromboxano e o tratamento

com o inibidor da tromboxano-sintase OKY-1581 previne a redução da FG¹²².

A produção de tromboxanos também pode afetar a sobrevivência do enxerto renal¹²³ desde que tenha sido encontrado aumento da síntese de TXA₂ durante rejeição do enxerto¹²⁴. Também a produção de tromboxanos pode afetar a nefrite lúpica¹²⁵. O bloqueio do tromboxano melhorou a histologia renal e a FG em modelo experimental de obstrução ureteral, sugerindo a sua participação na vasoconstrição observada neste modelo²³. A TXA₂ tem sido implicada no mecanismo de "feedback" tubuloglomerular observado em rins hidronefróticos¹²⁶.

ÓXIDO NÍTRICO

O fator relaxante derivado do endotélio (EDRF), também conhecido como óxido nítrico (NO), é um gás bastante instável, com uma vida média ao redor de 3 a 5 segundos. Inicialmente descoberto no endotélio vascular, apresentando potente ação vasodilatadora, é produzido em inúmeros tecidos e órgãos, células como os neutrófilos, macrófagos, plaquetas, cérebro, miocárdio, fibroblastos, músculo liso vascular, hepatócitos, mesangiais etc. Entende-se que praticamente todas as células do organismo possam sintetizar o NO, tendo, portanto, múltiplas funções.

Sendo uma molécula muito pequena (PM ao redor de 30D), o NO difunde-se facilmente através da membrana celular, atuando como mensageiro intra e intercelular, por exemplo entre as células endoteliais e as do músculo liso vascular¹²⁷. Fora da vasculatura, o NO também é uma molécula de grande importância na sinalização intracelular, no sistema nervoso central e periférico, onde atua como neurotransmissor; e no sistema imunológico, onde participa na atividade citotóxica dos macrófagos e também atua como agente antiviral potente¹²⁸.

O NO é sintetizado a partir do substrato L-arginina, sob a ação da enzima óxido nítrico sintase (NOS), com a consequente formação de um coproduto, a L-citrulina. Sendo o NO uma molécula bastante lábil, rapidamente reage com o oxigênio para formar NO₂, que, em solução, dá origem ao nitrito (NO₂⁻) e ao nitrato (NO₃⁻), metabólitos estáveis, porém sem efeito biológico¹²⁷.

As NOS são divididas em duas classes funcionais, denominadas de constitutiva (cNOS) e induzível (iNOS). A cNOS está presente em determinadas células, onde permanece quiescente até que algum estímulo, como a acetilcolina, bradicinina e ADP, assim como fatores físicos, como o "shear stress" etc, causem elevação dos níveis de cálcio

intracelular ([Ca⁺⁺]_i), o que leva a calmodulina a se ligar à enzima, resultando na sua ativação. A iNOS, no entanto, é ativada por estímulos como as endotoxinas bacterianas e citocinas, que induzem sua síntese após transcrição, ou seja, é um processo que envolve a síntese do RNAm da NOS e parece depender também do complexo cálcio-calmodulina, apesar de serem necessárias concentrações menores de [Ca⁺⁺]_i do que as exigidas pela forma constitutiva. Uma vez induzida, esta NOS permanece ativa durante períodos prolongados. A actinomicina D, inibidora da síntese de proteínas ao nível da transcrição do DNA, assim como a ciclo-hexamida, inibidora ao nível da tradução, bem como os glicocorticóides e certas citocinas, como a TGFβ, IL-4, IL-10 e PDGF, impedem a produção da iNOS, sem afetar a cNOS¹²⁹.

Através de clonagem molecular e seqüenciamento, foram caracterizadas três isoformas da NOS, codificadas por três genes distintos: a neuronal (nNOS ou bNOS)¹³⁰ e a endotelial (eNOS)¹³¹, NOS1 e NOS3, respectivamente, de acordo com a classificação de Förstermann et al.¹³², que são constitutivas; e a macrófagica (macNOS)¹³³, ou NOS2, induzível. Uma quarta isoforma, a NOS hepática, induzível, foi isolada posteriormente a partir de hepatócitos humanos, sendo regulada de maneira interessante por mecanismos dependentes da calmodulina e, cronicamente, por citocinas¹³⁴ (Tabela 3.4).

Todas as isoformas da NOS requerem L-arginina, oxigênio e fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH) como co-substratos, e flavina-adenina-dinucleotídeo, flavina mononucleotídeo, heme e (6R)-tetra-hidro-L-biopterina como co-fator.

Vários inibidores farmacológicos da síntese de NO são conhecidos¹³⁵, sendo os mais utilizados os análogos do seu substrato, tais como a ni-

Tabela 3.4 – cNOS e iNOS demonstradas em células e tecidos.

Constitutiva	Induzível
Endotélio vascular	Endotélio vascular
Cérebro	Músculo liso vascular
Plaquetas	Macrófagos
Glândulas adrenais	Células de Kupffer
Nervos periféricos	Hepatócitos
Mastócitos	Endocárdio
Células mesangiais	Miocárdio
Endocárdio	Células mesangiais
Miocárdio	Linfócitos
Megacariócitos	Condrócitos
	Fibroblastos
	Neutrófilos
	Megacariócitos

tro-L-arginina-metilester (L-NAME) e a N⁰-monometil-L-arginina (L-NMMA). Eles atuam inibindo competitivamente a NOS, tanto a isoforma constitutiva quanto a induzível, na conversão da L-arginina em NO. Mais recentemente, demonstrou-se que compostos guanidínicos, que também guardam semelhança estrutural com a L-arginina, como por exemplo o aminoguanidino, são potentes inibidores da síntese de NO, agindo, no entanto, preferencialmente sobre a forma induzível da NO sintase^{136,137}.

Uma vez sintetizado, o NO vai exercer seus efeitos celulares por meio de vários caminhos:

1. Ativação da forma solúvel da guanilatociclase, dando origem ao GMPc, responsável pela maioria das ações do NO, como a vasodilatação, atividade antiproliferativa, inibição plaquetária e neurotransmissão. O GMPc induz alterações na função celular através de modificações na homeostase do [Ca⁺⁺]_i e alterações na atividade das proteína-quinases dependentes de GMPc. As proteínas contendo grupo heme, como a mioglobina e a hemoglobina, inibem a guanilatociclase por se ligarem ao NO; o azul de metileno, por sua vez, inibe a ativação da guanilatociclase por sua atividade oxidante, que age sobre o grupo heme da referida enzima.
2. Reação com os grupos tióis teciduais, dando origem aos S-nitrosotióis, o que causa sua estabilização, prolongando sua meia-vida, no sentido de servir como um reservatório bioativo do NO.
3. Reação com metais de transição, responsáveis pela ação citotóxica
4. Reação com radicais livres, responsáveis pela ação citotóxica. O NO por ter um elétron não-pareado na sua constituição, é também um radical livre; além disso, ele facilmente se liga ao radical superóxido, originando o peroxinitrito, que, pela sua capacidade de oxidar os grupos sulfidríla nos tecidos, é altamente tóxico para as células. Esta ligação com o radical superóxido acaba inativando o NO, tendo se verificado que a superóxido dismutase, "scavenger" daquele radical livre é capaz de aumentar a vida média do NO.

Já existem várias evidências de que o NO é sintetizado em diversas regiões do rim, como por exemplo nas células mesangiais¹³⁸ e endoteliais glomerulares¹³¹, mácula densa¹³⁹, aparelho justaglomerular¹⁴⁰, túbulo proximal, coletor cortical e medular interno e externo¹⁴¹, sugerindo, portanto, sua participação nas funções glomerulares e tubulares.

Atualmente é bem aceito que o NO participa na manutenção do fluxo sanguíneo renal (FSR) e que a microcirculação renal é mediada pelo NO sintetizado endogenamente. Já foi demonstrado que a L-arginina, substrato para síntese do NO, causa aumento do fluxo plasmático renal (FPR) e da filtração glomerular (FG) em rins de ratos isolados e artificialmente perfundidos¹⁴², efeitos que são bloqueados quando se depleta a L-arginina do perfusato.

Tanto o bloqueio agudo quanto o crônico do NO provocam alterações na microcirculação renal, com aumento das resistências arteriolares aferente e eferente, e redução do coeficiente de ultrafiltração glomerular (K_f). Este efeito sobre o K_f poderia estar relacionado à diminuição da produção de NO pelas células mesangiais¹⁴³.

Siragy et al.¹⁴⁴ observaram que a infusão intrarenal de L-NMMA causava redução do FSR e da FG, antinatriurese, antidiurese e redução da fração de excreção de sódio, bem como diminuição dos níveis de GMPc, segundo mensageiro do NO, no fluido intersticial renal e na urina. Além disso, parece que o NO tem participação na natriurese pressórica, tanto em rins normais, em resposta à elevação aguda da pressão da artéria renal¹⁴⁵, quanto em rins de ratos espontaneamente hipertensos¹⁴⁶.

O NO caracteriza-se por apresentar duas faces: a de protetor ou a de mediador da doença renal, por ser uma molécula que apresenta múltiplas funções, ao mesmo tempo que, sendo ele próprio um radical livre de oxigênio, pode exercer efeito citotóxico direto. Até o momento, em nível experimental, já se observaram alterações na biossíntese do NO, bem como evidências de sua participação em diversas doenças renais. Por exemplo, na cirrose, é possível que haja participação do NO na vasodilatação sistêmica característica desta patologia, tendo se observado a presença de níveis elevados de endotoxina circulante, conhecido estímulo para indução da NOS¹⁴⁷. Neste sentido, observou-se aumento do GMPc em aortas de ratos com cirrose produzida por administração de tetracloreto de carbono. Estes níveis se correlacionavam com a redução da resistência vascular sistêmica¹⁴⁸. Recentemente, utilizando este mesmo modelo experimental, observamos ausência de expressão do RNA mensageiro da isoforma induzível da NOS, mas evidência farmacológica da participação da isoforma endotelial na vasodilatação arterial característica da cirrose¹⁴⁹.

Entre 35 a 45% dos pacientes com *Diabetes mellitus* insulino-dependente de longa duração desenvolvem nefropatia¹⁵⁰, sendo esta a respon-

sável pelo aumento da mortalidade associada a esta doença. Porém, a fisiopatologia da nefropatia diabética ainda permanece bastante controversa, existindo linhas de trabalho a favor de distúrbios hemodinâmicos e outras a favor de distúrbios metabólicos. A relevância dos fatores hemodinâmicos foi demonstrada por Zatz et al.¹⁵¹ em modelo de diabetes induzido por estreptozotocina (Stz) em ratos, nos quais o enalapril (inibidor da enzima conversora da angiotensina I) preveniu o aparecimento de lesão estrutural glomerular e proteinúria, mesmo na vigência de acentuada hiperglicemia e níveis elevados de hemoglobina glicosilada. Sendo o NO considerado um antagonista fisiológico da angiotensina II (AII), existe a possibilidade de que o déficit na sua síntese, acentuando os efeitos da AII, possa ter um papel fisiopatológico na nefropatia diabética. Calver et al.¹⁵² sugerem que exista um comprometimento da sensibilidade vascular ao NO em pacientes diabéticos insulino-dependentes, já que a sua resposta ao inibidor do NO, L-NMMA era reduzida quando comparada aos pacientes controles. Por outro lado, por ser um vasodilatador potente, a produção excessiva de NO poderia ser a responsável pelos distúrbios hemodinâmicos (hiperfiltração e hiperfluxo) observados nesta doença. Bank e Aynedjian¹⁵³ encontraram níveis plasmáticos e urinários de $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$, metabólitos do NO, significativamente elevados em ratos diabéticos. Tolins et al.¹⁵⁴, em modelo experimental semelhante, encontraram aumento da massa renal e hiperfiltração associada a excreção urinária elevada de $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$.

Existe a possibilidade de que a diferença entre a produção de NO relatada pelos diversos autores seja devida a diferenças evolutivas desta doença, uma vez que os estudos em que se sugere sua diminuição foram realizados numa fase mais tardia, onde a sua síntese poderia estar comprometida devido à vasculopatia mais avançada.

A favor da importância dos distúrbios metabólicos na fisiopatologia do diabetes, alguns trabalhos mostram que produtos finais de glicosilação não-enzimática, que se formam devido a hiperglicemia, acabam acumulando-se nas paredes vasculares, demonstrando-se, por exemplo, haver correlação significativa entre os níveis destes produtos acumulados no colágeno e a severidade da retinopatia diabética¹⁵⁵. Brownlee et al.¹⁵⁶ observaram que ratos com diabetes induzido por aloxano, quando tratados cronicamente com aminoguanidino, um inibidor da formação destes produtos de glicosilação, apresentavam redução destes metabólitos na parede da aorta, bem como proteção contra o espessamento da membrana

basal glomerular. Por outro lado, existem trabalhos mostrando que o aminoguanidino é também um inibidor bastante potente e preferencial da iNOS e, portanto, a sua ação protetora no diabetes poderia ocorrer via inibição do NO.

A superprodução de NO, através de seus efeitos citotóxicos e da hiperfiltração glomerular provocada, poderia participar na fisiopatogênese da glomerulonefrite. Cattell et al.¹⁵⁷ observaram que, na glomerulonefrite experimental induzida por anticorpos antitimócitos, que se ligam ao antígeno Thy-1 na superfície das células mesangiais glomerulares causando lise destas células, ocorria síntese aumentada de NO, coincidindo com a fase de pico de infiltração de macrófagos. O mesmo grupo, em modelo experimental de glomerulonefrite membranosa (nefrite de Heymann), também observou aumento de nitrito pelos macrófagos que infiltram os glomérulos.

Trabalho mais recente de Narita et al.¹⁵⁸ mostra que a lise mesangial mediada imunologicamente, na glomerulonefrite induzida por anticorpos antitimócitos, é inibida pelo bloqueio do NO, *in vivo*; ao mesmo tempo, o L-NMMA previnía o aparecimento de proteinúria e o aumento da excreção urinária de nitrito.

A gravidez normal é caracterizada por vasodilatação sistêmica e renal, com redução da pressão arterial sangüínea e elevação da FG e FSR, alterações estas bastante compatíveis com os efeitos do NO. Já se demonstrou aumento do GMPc em mulheres gestantes¹⁵⁹. Em ratas grávidas, Conrad et al.¹⁶⁰ relataram aumento do GMPc e da excreção urinária de nitrito¹⁶¹.

Observou-se aumento da expressão da iNOS em aortas de ratas grávidas e, mais recentemente, foi relatado o aumento da expressão da isoforma endotelial nas artérias aorta (de condutância) e mesentérica (de resistência), bem como o aumento da expressão da isoforma neuronal no hipotálamo de ratas grávidas, que poderiam ser as mediadoras respectivamente, da vasodilatação e da liberação de vasopressina e conseqüente hiposmolalidade observada na gravidez¹⁶².

Existem especulações a respeito do papel do NO na pré-eclâmpsia, patologia da gravidez que traduz claramente uma doença da célula endotelial e se caracteriza por hipertensão arterial, proteinúria e trombose glomerular¹⁶³, que poderia ser conseqüente a déficit de produção do NO. Várias evidências surgiram a favor do NO como mediador dessa vasodilatação. Por exemplo, estas alterações acompanham-se de aumento da excreção urinária de GMPc e são atenuadas através do pré-tratamento com L-NMMA¹⁶⁴.

Em estudo realizado em cultura de células da musculatura lisa vascular de aorta de ratos, mostramos que, após a incubação destas células com glicina, ocorria elevação dos níveis tanto do NO_2^- quanto do GMPc intracelular, sugerindo estimulação direta da síntese de NO pelo aminoácido. Reforçando esta hipótese, em estudo funcional¹⁶⁵ utilizando segmentos de aorta de ratos, mostramos que a incubação com glicina causava uma resposta reduzida à contração pela fenilefrina, efeito este que era atenuado pela utilização simultânea de L-NAME. Nesta preparação, o endotélio era destruído por manobra mecânica, sugerindo, portanto, ação do NO liberado pelas células da musculatura lisa.

Tem-se sugerido que a sua produção deficiente poderia ser um dos fatores na fisiopatologia da hipertensão arterial. Considerando-se que já foi largamente demonstrada a capacidade do NO de mediar a função de excreção de sódio e água pelo rim, associado ao fato de que há uma interação desta molécula com o sistema renina-angiotensina, sendo considerada um antagonista fisiológico da AII. Estudando modelos experimentais de hipertensão de origem genética, alguns investigadores mostraram que a administração da L-arginina causa redução significativa da pressão arterial em ratos Dahl-sal sensíveis. Os mesmos autores, entretanto, verificaram que em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), o desenvolvimento da hipertensão não era alterado pela L-arginina¹⁶⁶.

Zatz e de Nucci¹⁴³ mostraram que a inibição aguda do NO causa hipertensão sistêmica, além de provocar alterações microcirculação glomerular. Posteriormente, o grupo de Zatz¹⁶⁷ e Baylis e Brenner¹¹⁰, simultânea e independentemente, mostraram que a inibição crônica do NO também causa hipertensão arterial sistêmica severa.

Existe a possibilidade de que a isquemia renal aguda, ao provocar lesão endotelial, leve à produção deficiente de NO. Esta alteração tem sido sugerida em alguns modelos de IRA, por exemplo, naquela induzida por glicerol em ratos¹⁶⁸, por urâninitrato¹⁶⁹, por ciclosporina¹⁷⁰ e por meio de contraste¹⁷¹, desde que a L-arginina confira proteção contra a nefrotoxicidade observada nestas situações.

Conger et al.¹⁷² mostraram que ratos tratados com infusão intra-arterial renal de norepinefrina (NE) exibiam resposta deficiente à vasodilatação renal dependente de endotélio, enquanto que a vasodilatação endotélio-independente, mediada pela PGI_2 , estava preservada. Esse mesmo grupo, em trabalho subsequente¹⁷³, estudando dois modelos diferentes de IRA isquêmica (clampeamento da artéria renal) e o modelo de infusão de NE,

mostraram que ambos exibiam resposta deficiente à acetilcolina. Entretanto, paradoxalmente, os mesmos autores mostraram que a atividade da NOS está elevada nestes modelos de IRA isquêmica¹⁷⁴.

Vallance et al.¹⁷⁵ observaram que pacientes com doença renal crônica terminal apresentam acúmulo de uma substância produzida endogenamente, a dimetilarginina assimétrica (ADMA), que tem a propriedade de inibir a síntese de NO, sendo esta uma provável explicação para a hipertensão e a disfunção imunológica associadas a IRC.

Estudos recentes revelaram que pacientes jovens com IRC e em tratamento dialítico apresentam disfunção da artéria braquial, com falha da resposta vasodilatadora a estímulo endotélio-dependente¹⁷⁶. Os autores sugerem que esta alteração possa ser a mediadora da aterosclerose prematura que ocorre nestes pacientes, já que o NO poderia proteger contra a aterogênese tanto por inibir a interação de plaquetas e leucócitos com a parede vascular, como pelo relaxamento causado à musculatura lisa vascular.

Ao contrário, Noris et al.¹⁷⁷ encontraram dados sugestivos de síntese aumentada de NO em pacientes com IRC, nos quais os níveis plasmáticos de L-arginina estavam mais altos e havia maior geração de citrulina marcada e GMPc pelas plaquetas. O NO por sua vez, tem a propriedade de inibir a agregação plaquetária e, portanto, isto poderia ser a causa da diátese hemorrágica do paciente urêmico. Neste sentido, Remuzzi et al.¹⁷⁸ já haviam mostrado que a administração de L-NMMA normaliza o tempo de sangramento prolongado em ratos urêmicos.

O NO poderia contribuir na hipotensão relacionada a endotoxinas¹⁷⁹, fato que, associado à extrema instabilidade hemodinâmica que caracteriza a sepse, poderia levar à isquemia de diversos órgãos, entre eles o rim. Em modelo experimental de sepse, por meio da técnica de Northern Blot, demonstramos a expressão da isoforma induzível da NOS em aorta, observando também inibição dos seus efeitos pelo aminoguanidino. O bloqueio preferencial da isoforma induzível, enquanto preservada a expressão da isoforma constitutiva, pode representar melhor abordagem nos casos de sepse, pois, desta maneira, estaremos suprimindo a produção exagerada, prejudicial, de NO, enquanto se mantém a regulação fisiológica da microvasculatura pelo endotélio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PISANO JJ: Chemistry and biology of the kallikrein-kinin system, in: *Proteases and Biological Control*, edited by Reich/ Rifkein-Show, New York, Cold Spring Harbor, 1975, Vol 2, pp 199-222.

2. PRADO JL: Bradykinin, kallidin and kallikrein, in: *Handbook of Experimental Pharmacology*, edited by Erdős EG, Heidelberg, Springer Verlag, 1970, vol 25, pp. 156-192.
3. REGOLI D, BARABÉ J: Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol Rev* 33 (1):1-146, 1980.
4. CARRETERO AO, SCICLI AG: The renal kallikrein-kinin system. *Am J Physiol* 238:F247-F255, 1980.
5. SKIDGEL RA, ENGELBRECHT S, JOHNSON AR, ERDÖS EG: Hydrolysis of substance p and neurotensin by converting enzyme and neutral endopeptidase. *Peptides* (Fayetteville) 5:769-776, 1984.
6. ERDÖS EG: Angiotensin I converting enzyme and the changes in our concepts through the years. *Hypertension* 16:363-370, 1990.
7. FERREIRA SH, VANE JR: The disappearance of bradykinin and eldoisin in the circulation and vascular beds of the cat. *Br J Pharmacol Chemother* 30:417-424, 1967.
8. RYAN JM, RYAN VS, SCHULTZ DR, WHITAKER C, CHUNG A, DORER FE: Subcellular localization of pulmonary angiotensin-converting enzyme (kininase II). *Biochem J* 146:497-499, 1975.
9. RYAN JW, OZA NB, MARTIN LC, PENA GA: Components of kallikrein-kinin system in urine, in: *Kinins II. Biochemistry, Pathophysiology and Clinical Aspects*, edited by Fujii S, Mryia H, Suzuki T, New York, Plenum Press, 1978, vol10, pp313-323.
10. PRADO JL, LIMÕES EA, ROBLERO J, FREITAS JO, PRADO ES, PAIVA ACM: Recovery and conversion of kinins in exsanguinated rat preparations. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Exp Path Pharmacol* 290:191-205, 1975.
11. BORGES DR, LIMÕES EA, PRADO JL: Catabolism of vasoactive polypeptides by perfused rat liver. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Exp Path Pharmacol* 295:33-40, 1976.
12. KOUYOUMDJAN M, PRADO JL: Kinin inactivating endopeptidase from rat liver. *Int J Biochem* 16:733-734, 1984.
13. MAZZACORATTI MGN, SAMPAIO CAM: Rat liver kininase a serine peptidase. *Biochem Pharmacol* 31(5):799-804, 1982.
14. CAMARGO ACM, SHAPANKO R., GREENE IJ: Preparation assay and partial characterization of a neutral endopeptidase from rabbit brain. *Biochemistry* 12:1838-1844, 1973.
15. OLIVEIRA EB, MARTINS AR, CAMARGO ACM: Isolation of brain endopeptidases. Influence of size and sequence of substrates structurally related to bradykinin. *Biochemistry* 15(9):1967-1973, 1976.
16. GAFFORD JT, SKIDGEL RA, ERDÖS EG, HERSH L.B: Human kidney "enkephalinase", a neutral metalloendopeptidase that cleaves active peptides. *Biochemistry* 22:3265-3271, 1983.
17. ERDÖS EG, MARINKOVIC DM, WARD PE, MILLS IH: Characterization of urinary kininase (abstract). *Fed Proc* 37:657, 1978.
18. CASARINI, DE, ALVES, KB, ARAUJO, MS, STELLA, RCR: Endopeptidase and carboxypeptidase activities in human urine which hydrolyze bradykinin. *Braz J Med Biol Res* 25:219-229, 1992.
19. CASARINI DE, CARMONA AK, PLAVINK FL, ZANELLA MT, JULIANO L, RIBEIRO AB: Calcium channel blockers as inhibitors of angiotensin I-converting enzyme. *Hypertension*. 26 (Part 2):1145-1148, 1995.
20. CICLINI MA, CALDO H, BERTE JD, CAMARGO ACM: Rabbit tissue peptidases that hydrolyse the peptide hormone bradykinin. *Biochem J* 163:433-439, 1977.
21. CUMMING AD, KLINE R, LINTON AL: Association between renal and sympathetic responses to non hypotensive systemic sepsis. *Crit Care Med* 16:1132-1137, 1988.
22. YARGER WE, SCHOKEN DD, HARRIS RH: Obstructive nephropathy in the rat. Possible roles for the renin-angiotensin system, prostaglandin, and tromboxanes in post-obstructive renal function. *J Clin Invest* 65:400-412, 1980.
23. SEALEY JE, ATLAS SA, LARAGH JA, OZA NB, RYAN JW: Human urinary kallikrein converts inactive to active renin and is a possible physiological activator of renin. *Nature* 275:144-145, 1978.
24. FLAMENBAUM W, GAGNON J, RAMWELL P: Bradykinin-induced renal hemodynamic alterations: renin and prostaglandin relationships. *Am J Physiol* 237:F433-F440, 1979.
25. GRANGER JP, HALL JE: Acute and chronic actions of bradykinin on renal function and arterial pressure. *Am J Physiol* 248:F87-F92, 1985.
26. LEVY SB, LILLEY JJ, FRIGON RP, STONE RA: Urinary kallikrein and plasma renin activity as determinants of renal blood flow. The influence of race and dietary sodium intake. *J Clin Invest* 60:129-138, 1977.
27. ALMEIDA FA, VOOS A, STELLA RCR, RIBEIRO A: Malignant hypertension: A syndrome associated with low plasma kininogen and kinin potentiating factor (abstract). *Hypertension* 3:II46, 1981.
28. CAMPBELL DJ: Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest* 79:1-6, 1987.
29. LAURITZEN M, DAMSGAARD JJ, RUBIN I: A comparison of the isolated from pig an rat kidney. *Biochem. J.* 11:317-323, 1976.
30. DZAU VJ, BRODY T, ELISON KE, PRAT RE, INGELFINGER JR: Tissue-specific regulation of renin expression in the mouse. *Hypertension* 9 (6 Pt 2):III 36-III 41, 1987.
31. SKEGGS Jr LT, LENTZ KE, HOCHSTRASSER H, KAHN Jr: The purification and partial characterization of several forms of dog renin substrate. *J Exp Med* 118:73-98, 1963.
32. HILGENFELDT U: Structural aspects of rat angiotensinogen. *Clin Exp Hypertens. (A)*5: 1021-1035, 1983.
33. BOUHNICK J, CLAUSER E, STROSBURG D, FRENOY JP, MENARD J, CORVOL P: Rat angiotensinogen and des (angiotensin D) angiotensinogen: purification, characterization, and partial sequencing. *Biochemistry* 20:7010-7015, 1981.
34. WEIGAND K, WARNZE H, FALGE C: Synthesis of angiotensinogen by isolated rat liver cells and its regulation in comparison to serum albumin. *Biochem Biophys Res Commun* 75:102-110, 1977.
35. DZAU VJ, ELLISON KE, BRODY T: A comparative study of the distributions of renin and angiotensinogen messenger ribonucleic acids in rat and mouse tissues. *Endocrinology* 120:2334-2338, 1987.
36. OHKUBO H, NAKAYAMA K, TANAKA T, NAKANISHI S: Tissue distribution of rat angiotensinogen mRNA and structural analysis of its heterogeneity. *J Biol Chem* 261:319-323, 1986.
37. CAMPBELL DJ, HABENER JF: Angiotensinogen gene is expressed and differentially regulated in multiple tissues of the rat. *J Clin Invest* 78:31-39, 1986.
38. KALINYAK JE, PERMAN AJ: Tissue-specific regulation of angiotensinogen mRNA accumulation by dexamethasone. *J Biol Chem* 262:460-464, 1987.
39. FRIED TA, SIMPSON EA: Intrarenal localization of angiotensinogen mRNA by RNA DNA dot-blot hybridization. *Am J Physiol* 250: F374-F377, 1986.
40. INGELFINGER JR, PRATT RE, ELLISON K, DZAU VJ: Sodium regulation of angiotensinogen mRNA expression in rat kidney cortex and medulla. *J Clin Invest* 78:1311-1315, 1987.
41. INGELFINGER JR, FON EA, ELLISON K, DZAU VJ: *In situ* hybridization evidence for angiotensinogen messenger RNA in the rat proximal tubule. *J Clin Invest* 85:417-423, 1990.
42. TERADA Y, TOMITA K, NONOGUCHI H, MARUNO F: PCR localization of AII receptor and angiotensinogen mRNAs in rat kidney. *Kidney Int* 43:1251-129, 1993.
43. SKEGGS LT, KAHN JR, SHUMWAY NP: The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. *J Exp Med* 103:295-299, 1956.

44. TEWKSBUURY, DA: Angiotensinogen: biochemistry and molecular biology, in: *Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis and management*, edited by Laragh JH, Brenner BM, New York, Raven Press Publishers, 1990, pp 1197-1216.
45. MOE OW, UJIE K, STAR RA, MILER RT, WIDELL J, ALPERN RJ, HENRICH WL: Renin expression in renal proximal tubule. *J Clin Invest* 91:774-779, 1993.
46. GÓMEZ-GARRE D, RUIZ-ORTEGA M, ORTEGO M, LARGO, R, LÓPEZ-ARMADA MJ, PLAZA JJ, GONZÁLEZ E, EGIDO J: Effects and interactions of endothelin-1 and angiotensin II on matrix protein expression and synthesis of mesangial cell growth. *Hypertension* 27(4):885-892, 1996.
47. WOLF G, FUAD NZ, GUNTHER Z R. Angiotensin II is mitogenic for culture rat glomerular endothelial cells. *Hypertension* 27(4):897-905, 1996.
48. Mac GREGOR GA: Blood pressure, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, and the kidney. *Am J Med* 92 (Suppl 4 B):20S-27S, 1992.
49. SCHALLER MD, WAEBER D, NUSSBERGER J, BREENER HR: Angiotensin II, vasopressin and sympathetic activity in conscious rats with endotoxemia. *Am J Physiol* 249:1086-1092, 1985.
50. LUGON RL: Função renal e hemodinâmica glomerular na endotoxina experimental: participação no sistema renina-angiotensina, prostaglandinas e vasopressina. Tese de mestrado, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 1986, pp44.
51. YARGER WE AND HARRIS RH: Urinary tract obstruction, in: *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, edited by Seldin DW, Giebisch G, New York, Raven Press, 1985, vol 2, pp 1963.
52. MORAN SM, MYERS BD: Pathophysiology of protected acute renal failure in man. *J Clin Invest* 76:1440-1448, 1985.
53. SOLES K, RACUSEN LC, WHELTON A: Glomerular epithelial cell changes in early postschemic acute renal failure in rabbits and man. *Am J Pathol* 103:163-173, 1981.
54. PACKER M, LEE WH, KESSLER PD: Preservation of glomerular filtration rate in human heart failure by activation of renin-angiotensin system. *Circulation* 74:766-774, 1986.
55. MATTSON DL, ROMAN RJ: Role of kinins and angiotensin II in renal hemodynamic response to captopril. *Am J Physiol* 260:F670-F679, 1991.
56. TIMMERMANS V, PEAKE PW, CHARLESWORTH JM, MacDONALD GJ, PAWLAK MA: Angiotensin II receptor regulation in anti-glomerular basement membrane nephritis. *Kidney Int* 38:518-524, 1990.
57. KAIZU K, MARSH D, ZIPSER R, GLASSOCK RJ: Role of prostaglandins and angiotensin II in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 28:629-635, 1985.
58. YANAGISAWA M, KURIHARA H, KIMURA S, TOMOBE Y, KOBAYASHI M, MITSUI Y, YAZAKI Y, GOTO K, MASAKI T: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332:411-415, 1988.
59. INOUE A, YANAGISAWA M, KIMURA S, KASUYA Y, MIYAUCHI T, GOTO K, MASAKI T: The human endothelin family; Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:2863-2867, 1989.
60. RESINK TJ, HAHN AW, SCOTT-BURDEN T, POWELL J, BÜHLER FR: Inducible endothelin mRNA expression and peptide secretion in cultured human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 168:1303-1310, 1990.
61. SAKAMOTO H, SASAKI S, NAKAMURA Y, FUSHIMI K, MARUMO F: Regulation of endothelin-1 production in cultured rat mesangial cells. *Kidney Int* 41:350-355, 1992.
62. SHICHIHI M, HIRATA Y, EMORI T, OHTA K, NAKAJIMA T, SATO K, SATO A, MARUMO F: Secretion of endothelin and related peptides from renal epithelial cell lines. *FEBS Lett* 253:203-206, 1989.
63. SIMONSON MS: Endothelins: Multifunctional renal peptides. *Physiol Rev* 73:375-411, 1993.
64. FIRTH JD, RATCLIFFE PJ: Organ distribution of the three rat endothelin messenger RNAs and the effects of ischemia on renal gene expression. *J Clin Invest* 90:1023-1031, 1992.
65. GUNNING ME, INGELFINGER JR, KING AJ, BRENNER BM: Vasoactive peptides and the kidney, in: *The Kidney*, sthded edited by Brenner BM, Philadelphia, 5th ed, WB Saunders Company, 1996, vol 1, pp 627-712.
66. RUBANYI GM, PARKER-BOTELHO LH: Endothelins. *FASEB J* 5:2713-2720, 1991.
67. TAKUWA Y, KASUYA Y, TAKUWA N, KUDO M, YANAGISAWA M, GOTO K, MASAKI T, YAMASHITA K: Endothelin receptor is coupled to phospholipase C via a pertussis-toxin insensitive guanine-nucleotide binding regulatory protein in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 85:653-658, 1990.
68. MASAKI T: Endothelins: Homeostatic and compensatory actions in the circulatory and endocrine systems. *Endocr Rev* 14:256-268, 1993.
69. DENUCCI G, THOMAS R, D'ORLEANS-JUSTE P, ANTUNES E, WALDER C, WARNER TD, VANE JR: Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:9797-9800, 1988.
70. DUBIN D, PRATT RE, COOKE JP, DZAU VJ: Endothelin, a potent vasoconstrictor, is a vascular smooth muscle mitogen. *J Vasc Ed Biol* 1:150-154, 1989.
71. TAKAGI Y, FUKASE M, TAKATA S, YOSHIMI H, TOKUNAGA O, FUJITA T: Autocrine effect of endothelin on DNA synthesis in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 168:537-543, 1990.
72. JAFFER FE, KNAUSS TC, POPTIC E, ABOUDD HE: Endothelin stimulates PDGF secretion in cultured human mesangial cells. *Kidney Int* 38:1193-1198, 1990.
73. BROWN KD, LITTLEWOOD CJ: Endothelin stimulates DNA synthesis in Swiss 3T3 cells. Synergy with polypeptide growth factors. *Biochem J* 263:977-980, 1989.
74. SIMONSON MS, WANN S, MENE P, DUBYAK GR, KESTER M, NAKAZATO Y, SEDOR JR, DUNN MJ: Endothelin stimulates phospholipase C, Na⁺/H⁺ exchange, c-fos expression, and mitogenesis in rat mesangial cells. *J Clin Invest* 83:708-712, 1989.
75. NAYLER WJ: Endothelin: isoforms, binding sites, and possible implications in pathology *Trends Pharmacol Sci* 11:96-99, 1990.
76. TAKAOKA M, HUKUMORI Y, SHIRAGAMI R, IKEGAWA R, MATSUMURA Y, MORIMOTO S: Proteolytic processing of porcine big endothelin-1 catalyzed by cathepsin D. *Biochem Biophys Res Commun* 173:1218-1223, 1990.
77. STINGO AJ, CLAVELL AL, AARHUS LL, BURNETT JC: Biological role for the endothelin-A receptor in aortic cross-clamping. *Hypertension* 22:62-66, 1993.
78. LÓPEZ-FARRÉ A, GÓMEZ-GARRE D, BERNABEAU F, MONTAÑÉS I, MILLÁS I, LÓPEZ-NOVOA JM: Renal effects and mesangial cell contraction induced by endothelin are mediated by PAF. *Kidney Int* 39:624-630, 1991.
79. KING AJ, TROY JL, ANDERSON S, NEURINGER JR, GUNNING M, BRENNER BM: Nitric oxide. A potential mediator of amino acid induced renal hyperemia and hyperfiltration. *J Am Soc Nephrol* 1:1271-1277, 1991.
80. MUNGER KA, SUGIURA M, TAKAHASHI K, INAGAMI T, BADR KF: A role for atrial natriuretic peptide in endothelin-induced natriuresis. *J Am Soc Nephrol* 1:1278-1283, 1991.
81. MILLER WL, REDFIELD MM, BURNETT JC: Integrated cardiac, renal and endocrine actions of endothelin. *J Clin Invest* 83:317-320, 1989.

82. SAITO Y, NAKAO K, MUKOYAMA M, IMURA H: Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 322:205-208, 1990.
83. SHICHIRI M, HIRATA Y, ANDO K, EMORI T, OHTA K, KIMOTO S, OGURA M, INOUE A, MARUMO F: Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension* 15:493-496, 1990.
84. SUZUKI N, MIYAUCHI T, TOMOBE Y, MATSUMOTO H, GOTO K, MASAKI T, FUGINO M: Plasma concentrations of endothelin-1 in spontaneously hypertensive rats and DOCA-salt hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 167:941-947, 1990.
85. CATELLI DE CARVALHO MH, NIGRO D, SCIVOLETTO R, BARBEIRO HV, OLIVEIRA MA, DE NUCCI G, FORTES ZB: Comparison of the effect of endothelin on microvessels and macrovessels in Goldblatt II and deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Hypertension* 15 (Suppl. D): I-68-I-71, 1990.
86. TOMITA K, UJIE K, NAKANISHI T, TOMURA S, MATSUDA O, ANDO K, SHICHIRI M, HIRATA Y, MARUMO F: Plasma endothelin levels in patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 321:1127, 1990.
87. CHAN L, CHITTINANDANA A, SHAPIRO JI, SHANLEY PF, SCHRIER RW: Effect of an endothelin-receptor antagonist on ischemic acute renal failure. *Am J Physiol* 266:F135-F138, 1994.
88. FIRTH JD, RATCLIFFE PJ: Organ distribution of the three rat endothelin messenger RNAs and the effects of ischemia on renal gene expression. *J Clin Invest* 90:1023-1031, 1992.
89. SUGIURA M, INAGAMI T, KON V: Endotoxin stimulates endothelin-release *in vivo* and *in vitro* as determined by radioimmunoassay. *Biochem Biophys Res Commun* 161:1220-1227, 1989.
90. FOGO A, HAKIM RC, SUGIURA M, INAGAMI T, KON V: Severe endothelial injury in a renal transplant patient receiving cyclosporine. *Transplantation* 49:1190-1192, 1990.
91. DERAY G, CARAYON A, LE HOANG P: Increased endothelin level after cyclosporine therapy (letter). *Ann Intern Med* 114:809, 1991.
92. BENIGNI A, PERICO N, LADNY JR, IMBERTI O, BELLIZZI L, REMUZZI G: Increased urinary excretion of endothelin-1 and its precursor, big-endothelin-1, in rats chronically treated with cyclosporine. *Transplantation* 52:175-177, 1991.
93. BUNCHMAN TE, BROOKSHIRE CA: Cyclosporine-induced synthesis of endothelin by cultured human endothelial cells. *Clin Invest* 88:310-314, 1991.
94. PERICO N, DADAN J, REMUZZI G: Endothelin mediates the renal vasoconstriction induced by cyclosporine in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1:76-83, 1990.
95. FOGO A, HELLINGS S, INAGAMI T, KON V: Endothelin receptor antagonism is protective *in vivo* acute cyclosporine toxicity. *Kidney Int* 42:770-774, 1992.
96. BROOKS DP, CONTINO LC, STORER B, OHLSTEIN EH: Increased endothelin excretion in rats with renal failure induced by partial nephrectomy. *Br J Pharmacol* 104: 987-989, 1991.
97. KLAHR S, SCHREINER G, ICHIKAWA I: The progression of renal disease. *N Engl J Med* 318:1657-1666, 1988.
98. MARSDEN PA, DORFMAN DM, COLLINS T, BRENNER BM, ORKIN S, BALLERMAN BJ: Regulated expression of endothelin 1 in glomerular capillary endothelial cells. *Am J Physiol* 261:F117-F125, 1991.
99. SAMUELSSON B: Prostaglandins and thromboxanes. *Recent Prog Horm Recent Prog Horm Res.* 34:239-258, 1978.
100. COOPER CL, MALIK KU: Evidence that bradykinin stimulates renal prostaglandin synthesis by a mechanism distinct from that of other vasoactive substances. *Circ Res* 60:914-922, 1987.
101. ROLLINS TE, SMITH WL: Subcellular localization of prostaglandin forming cyclooxygenase in Swiss mouse 3T3 fibroblasts by electron microscopic immunocytochemistry. *J Biol Chem* 255:4872-4875, 1980.
102. SCHLONDORFF D AND ARDAILLOU R: Prostaglandins and other arachidonic acid metabolites in the kidney. *Kidney Int* 29:108-119, 1986.
103. SMITH WL, BELL TG: Immunohistochemical localization of the prostaglandin-forming cyclooxygenase in renal cortex. *Am J Physiol* 235:F451-F457, 1978.
104. BROWN CA, ZUSMAN RM, HABER E: Identification of NA angiotensin receptor in rabbit renomedullary interstitial cells in culture. Correlation with prostaglandin biosynthesis. *Circ Res* 46:802-807, 1980.
105. BONVALET JP, PRADELLES P, FARMAN N: Segmental synthesis and actions of prostaglandins along the nephron. *Am J Physiol* 253:F377-F387, 1987.
106. HLA T, NEILSON K: Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:7384-7388, 1992.
107. RAZ A, WYCHE A, SIEGEL N, NEEDLEMAN P: Regulation of fibroblast cyclooxygenase synthesis by interleukin-1. *J Biol Chem* 263:3022-3028, 1988.
108. PATRIGNANI P, FILABUZZI P, PATRONO C: Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 69:1366-1372, 1982.
109. ZIPSER RD: Effects of selective inhibition of thromboxane synthesis on renal function in humans. *Am J Physiol* 248:F753-F756, 1985.
110. BAYLIS C, BRENNER BM: Modulation by prostaglandin synthesis inhibitors of the action of exogenous angiotensin II on glomerular ultrafiltration in the rat. *Circ Res* 43:889-898, 1978.
111. SCHOR N, ICHIKAWA I, BRENNER BM: Mechanism of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in the rat. *Kidney Int* 20:442-451, 1981.
112. BREYER MD, JACOBSON HR, DAVIS LS, BREYER RM. *In situ* hybridization and localization of mRNA for the rabbit prostaglandin EP3 receptor. *Kidney Int* 43:1372-1378, 1993.
113. PALLER MS, MANIVEL JC: Prostaglandins protect kidneys against ischemic and toxic injury by a cellular effect. *Kidney Int* 42:1345-1354, 1992.
114. MORAN M, MOZES M, MADDUX M, VEREMIS S, BORTKUS C, KETEL B, POLLAK B, WALLEMARK C, JONASSON O: Prevention of acute graft rejection by the prostaglandin E₁ analogue misoprostol in renal transplant recipient treated with cyclosporine and prednisone. *N Engl J Med* 322: 1183-1188, 1990.
115. DERUBERTIS FR, CRAVEN PA: Eicosanoids in the pathogenesis of the functional and structural alterations of the kidney in the diabetes. *Am J Kidney Dis* 22:727-735, 1993.
116. BANK H, LAHORRA MA, AYNEDJIAN HS, SCHLONDORFF D: Vasoregulatory hormones and the hyperfiltration of diabetes. *Am J Physiol* 254:F202-F208, 1988.
117. PATRONO C, DUNN MJ: The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 32:1-12, 1987.
118. HIGA EM, BOIM MA, SCHOR N: Role of prostaglandin and kallikrein-kinin systems in aminoglycoside-induced acute renal failure. *Braz J Med Biol Res* 18:355-365, 1985.
119. HARDIE WD, EBERT J, FRAZER M, TAKAHASHI K, BADR K: The effect of thromboxane A₂ receptor antagonism on amphotericin B-induced renal vasoconstriction in the rat. *Prostaglandins* 45:47-56, 1993.
120. COFFMAN TM, CARR DR, YARGER WE, KLOTMAN PE: Evidence that renal prostaglandin and thromboxane production is stimulated in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* 43:282-285, 1987.

121. NIWA T, MAEDA K, SHIBATA M: Urinary prostaglandins and thromboxane in patients with chronic glomerulonephritis. *Nephron* 46:281-287, 1987.
122. LIANOS EA, ANDRES G, DUNN MJ: Glomerular prostaglandin and thromboxane synthesis in rat nephrotic nephritis. Effects on renal hemodynamics. *Clin Invest* 72:1439-1448, 1983.
123. COFFMAN TM, YARGER WE, KLOTMAN PE: Functional role of thromboxane production in acutely rejecting renal allografts in rats. *J Clin Invest* 75:1242-1248, 1985.
124. COFFMAN TM, YOHAY D, CARR DU: Effect of dietary fish oil supplementation on eicosanoid production by rat renal allografts. *Transplantation* 45:470-481, 1988.
125. PIERUCCI A, SIMONETTI B, PECCI G, MAVRIKAKIS G, FERIOZZI S, CINOTTI GA, PATRIGNANI P, CIABATTONI G, PATRONO C: Improvement of renal function with selective thromboxane antagonism in lupus nephritis. *N Engl J Med* 320:421-425, 1989.
126. MORSING P, STENBERG A, PERSSON EG: Effect of thromboxane inhibition of tubuloglomerular feedback in hydronephrotic kidneys. *Kidney Int* 36:447-452, 1989.
127. MONCADA S, PALMER RMJ, HIGGS EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43:109-142, 1991.
128. NUSSLER AK, BILLIAR TR: Inflammation, immunoregulation, and inducible nitric oxide synthase. *J Leukoc Biol* 54:171-178, 1993.
129. NATHAN C, XIE Q-W: Nitric oxide synthesis: Roles, tolls, and controls. *Cell* 78:915-918, 1994.
130. BREDT DS, HWANG PM, GLATT CS, LOWENSTEIN C, REED RR, SNYDER SH: Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase. *Nature* 351:714-718, 1991.
131. MARSDEN PA, BROCK TA, BALLERMANN BJ: Glomerular endothelial cells respond to calcium mobilizing agonists with release of EDRF. *Am J Physiol* 258:F1295-F1303, 1990.
132. FÖRSTERMANN U, SCHMIDT HHHW, POLLOCK JS, SHENG H, MITCHELL JA, WARNER TD, NAKANE M, MURAD F: Isoforms of nitric oxide synthase. Characterization and purification from different cell types. *Biochem Pharmacol* 42:1849-1857, 1991.
133. XIE QW, CHO HJ, CALAGCAY J, MUMFORD RA, SWIDEREK KM, LEE TD, DING A, TROSA T, NATHAN CF: Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages. *Science* 256:225-228, 1992.
134. GELLER DA, LOWENSTEIN CJ, SHAPIRO RA, NUSSLER AK, DISILVIO M, WAND SC, NAKAYAMA DK, SIMMONS RL, SNYDER SH, BILLIAR TR: Molecular cloning and expression of inducible nitric oxide synthase from human hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:3491-3495, 1993.
135. NATHAN C: Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 6:3051-3064, 1992.
136. HASAN K, HEESSEN B-J, CORBETT JA, MCDANIEL ML, CHANG K, ALLISON W, WOLFFENBUTTEL BHR, WILLIAMSON JR, TILTON RG: Inhibition of nitric oxide formation by guanidines. *Eur J Pharmacol* 249:101-106, 1993.
137. GRIFFITHS MJD, MESSENT M, MACALLISTER RJ, EVANS TW: Aminoguanidine selectively inhibits inducible nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol* 110:963-968, 1993.
138. SHULTZ PJ, MAHMOUD AT, MARLETTA MA, RAIJ L: Synthesis and action of nitric oxide in rat glomerular mesangial cells. *Am J Physiol* 30:F600-F606, 1991.
139. MUNDEL P, BACHMANN S, BADER M, FISCHER A, KUMMER W, MAYER B, KRIZ W: Expression of nitric-oxide synthase in kidney macula densa cells. *Kidney Int* 42:1017-1019, 1992.
140. TOJO A, GROSS SS, ZHANG L, TISHER CC, SCHMIDT HHHW, WILCOX CS, MADSEN K: Immunocytochemical localization of distinct isoforms of nitric oxide synthase in the juxtaglomerular apparatus of the normal kidney. *J Am Soc Nephrol* 4:1438-1447, 1994.
141. TERADA Y, TOMITA K, NONOGUCHI H, MAMMO F: Polymerase chain reaction localization of constitutive nitric oxide synthase and soluble guanylyl cyclase messenger RNAs in microdissected rat nephron segments. *J Clin Invest* 90:659-665, 1992.
142. RADERMACHER J, KLANKE B, KASTNER S, HAAKE G, SCHUREK HJ, STOLTE HF, FROHLICH JC: Effect of arginine depletion on glomerular and tubular function: studies in isolated perfused rat kidneys. *Am J Physiol* 261:F779-F786, 1991.
143. ZATZ R, DE NUCCI G: Effects of acute nitric oxide inhibition on rat glomerular microcirculation. *Am J Physiol* 261:F360-F363, 1991.
144. SIRAGY HM, JOHNS RA, PEACH MJ, CAREY RM: Nitric oxide alters renal function and guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate. *Hypertension* 19:775-779, 1992.
145. MAJID DS, WILLIAMS A, NAVAR LG: Inhibition of nitric oxide synthesis attenuates pressure-induced natriuretic responses in anesthetized dogs. *Am J Physiol* 264:F79-F87, 1993.
146. IKENAGA H, SUZUKI H, ISHII N, ITOH H, SARUTA T: Role of NO on pressure-natriuresis in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Kidney Int* 43:205-211, 1993.
147. GUARNER C, SORIANO G, TOMAS A, BULBENA O, NOVELLA MT, BALANZO J, VILARDELL F, MOURELLE M, MONCADA S: Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 18:1139-1143, 1993.
148. NIEDERBERGER M, GINES P, TSAI P, MARTIN P-Y, MORRIS K, WEIGERT A, MCMURTRY I, SCHRIER RW: Increased aortic cyclic guanosine monophosphate concentration in experimental cirrhosis in rats: evidence for a role of nitric oxide in the pathogenesis of arterial vasodilation in cirrhosis. *Hepatology* 21:1625-1631, 1995.
149. WEIGERT AL, MARTIN P-Y, NIEDERBERGER M, HIGA EMS, MCMURTRY IF, GINES P, SCHRIER RW: Endothelium-dependent vascular hyporesponsiveness without detection of nitric oxide synthase induction in aortas of cirrhotic rats. *Hepatology* 22(6):1856-1862, 1995.
150. ANDERSEN AR, CHRISTIANSEN JS, ANDERSEN JK, KREINER S, DECKERT T: Diabetic nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 25:496-501, 1983.
151. ZATZ R, DUNN BR, MEYER TW, ANDERSON S, RENNKE HG, BRENNER BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77:1925-1930, 1986.
152. CALVER A, COLLIER J, VALLANCE P: Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 90:2548-2554, 1992.
153. BANK N, AYNEDJIAN HS: Role of EDRF (nitric oxide) in diabetic renal hyperfiltration. *Kidney Int* 43:1306-1312, 1993.
154. TOLINS JP, SHULTZ PJ, RAIJ L, BROWN DM, MAUER SM: Abnormal renal hemodynamic response to reduced renal perfusion pressure in diabetic rats: role of NO. *Am J Physiol* 265:F886-F895, 1993.
155. MONNIER VM, VISHWANATH V, FRANK KE, ELMETS CA, DAUCHOT P, KOHN RR: Relation between complications of Type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med* 314:403-408, 1986.
156. BROWNLEE M, CERAMI A, VLISSARA H: Advanced glycosylation end products in tissue and biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 20:1315-1321, 1988.
157. CATTELL V, LIANOS E, LARGEN P, COOK T: Glomerular NO synthase activity in mesangial cell immune injury. *Exp Nephrol* 1:36-40, 1993.

158. NARITA I, BORDER WA, KETTELER M, NOBLE NA. Nitric oxide mediates immunologic injury to kidney mesangium in experimental glomerulonephritis. *Lab Invest* 72:17-24, 1995.
159. KOPP L, PARADIZ G, TUCCI JR: Urinary excretion of cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate and cyclic 3', 5'-guanosine monophosphate during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 44:590-594, 1977.
160. CONRAD KP, VERNIER KA: Plasma levels, urinary excretion, and metabolic production of cGMP during gestation in rats. *Am J Physiol* 257: R 847-R 853, 1989.
161. CONRAD KP, JOFFE GM, KRUSZYNA H, KRUSZYNA R, ROCHELLE LG, SMITH RP, CHAVEZ JE, MOSHER MD: Identification of increased nitric oxide biosynthesis during pregnancy in rats. *EASEB J* 7:566-571, 1993.
162. XU D-L, MARTIN PY, TSAI P, ST JOHN J, SCHRIER RW: Increased endothelial and neuronal nitric oxide synthase (NOS) expression in pregnant rats (abstract). *J Am Soc Nephrol* 6:675, 1995.
163. ROBERTS JM, TAYLOR RN, MUSCI TJ, RODGERS GM, HUBEL CA, MCLAUGHLIN MK: Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 161:1200-1204, 1989.
164. KING AJ, TROY JL, ANDERSON S, NEURINGER JR, GUNNING M, BRENNER BM: Nitric oxide. A potential mediator of amino acid- induced renal hyperemia and hyperfiltration. *J Am Soc Nephrol* 1:1271-1277, 1991.
165. HIGA EMS, WEIGERT A, GENGARO P, BURKE T, SCHRIER RW: Glycine (Gly) induces nitric oxide (NO) synthesis in rat aortic vascular smooth muscle cells (VSMC). *J Am Soc Nephrol* 5:593, 1994.
166. CHEN PY, SANDERS PW: L-arginine abrogates salt-sensitive hypertension in Dahl/ Rapp rats. *J Clin Invest* 88:1559-1567, 1991.
167. RIBEIRO MO, ANTUNES E, DE NUCCI G, LOVISOLO SM, ZATZ R: Chronic inhibition of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension. *Hypertension* 20:298-303, 1992.
168. MAREE A, PEER G, SCHWARTZ D, SERBAN I, BLUM M, WOLLMAN Y, CABILI S, IAINA A: Role of nitric oxide in glycerol-induced acute renal failure in rats. *Nephrol Dial Transplant* 9:78-81, 1994.
169. SCHRAMM L, HEIDBREDE E, LOPAU K, SCHAAR J, DE CICCIO D, GOTZ R, HEIDLAND A: Toxic acute renal failure in the rat: effects of L-arginine and N-methyl-L-arginine on renal function. *Nephrol Dial Transplant* 9: 88-93, 1994.
170. DE NICOLA L, THOMSON SC, WEAD LM, BROWN MR, GABBAI FB: Arginine feeding modifies cyclosporine nephrotoxicity in rats. *J Clin Invest* 92:1859-1865, 1993.
171. TOUATI C, IDEE JM, DERAY G, SANTUS R, BALUT C, BEAUFILS H, JOUANNEAU C, BOURBOUZE R, DOUCET D, BONNEMAIN B: Modulation of the renal effects of contrast media by endothelium-derived nitric oxide in the rat. *Invest Radiol* 28:814-820, 1993.
172. CONGER JD, ROBINETTE JB, SCHRIER RW: Smooth muscle calcium and endothelium-derived relaxing factor in the abnormal vascular responses of acute renal failure. *J Clin Invest* 82:532-537, 1988.
173. CONGER JD, ROBINETTE JB, HAMMOND WS: Differences in vascular reactivity in models of ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 39:1087-1097, 1991.
174. ROBINETTE JB, CONGER JD: Nitric oxide synthase (NOS) activity is increased not decreased in vasculature of acute renal failure (ARF) kidneys. (abstract) *J Am Soc Nephrol* 4:743, 1993.
175. VALLANCE P, LEONE A, CALVER A, COLLIER J, MONCADA S: Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339:572-575, 1992.
176. WOLFFSON RG, CLARKSON P, NEILD GH, DEANFIELD JE: Endothelium dependent vasodilatation of conduit arteries is impaired in young adults with ESRF. *J Am Soc Nephrol* 6:674-678, 1995.
177. NORIS M, BENIGNI A, BOCCARDO P, AIELLO S, GASPARI F, TODESCHINI M, FIGLIUZZI M, REMUZZI G. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: Implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension *Kidney Int* 44:445-450, 1993.
178. REMUZZI G, PERICO N, ZOJA C, CORNA D, MACCONI D, VIGANO GL: Role of endothelium-derived nitric oxide in the bleeding tendency of uremia. *J Clin Invest* 86:1768-1771, 1990.
179. MORITOKI H, TAKEUCHI S, HISAYAMA T, KONDOH W: Nitric oxide synthase responsible for L-arginine-induced relaxation of rat aortic rings *in vitro* may be an inducible type. *Br J Pharmacol* 107:361-366, 1992.

USO DE ANTAGONISTAS DO TGF- β : UMA NOVA PERSPECTIVA PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA GLOMERULOSCLEROSE

Terezila Machado Coimbra
Edmara Aparecida Baroni



INTRODUÇÃO

Várias nefropatias evoluem para o estágio final de insuficiência renal com esclerose glomerular, um processo no qual estruturas especializadas são substituídas por fibroblastos, colágeno e outros elementos da matriz extracelular (MEC). Nos glomérulos, ocorre expansão progressiva da MEC levando ao colapso de capilares glomerulares e à esclerose. Os túbulos, principalmente aqueles relacionados com os glomérulos esclerosados, atrofiam e estão freqüentemente envolvidos por infiltrado inflamatório e fibrose. O resultado final, portanto, é uma fibrose difusa caracterizada por aumento da MEC, maior depósito de lipídeos e aumento do número de fibroblastos com consequente perda da função renal¹⁻⁴.

Vários estudos têm mostrado, durante a evolução da lesão glomerular, a presença de diversos componentes da MEC normal, incluindo colágeno tipo IV, laminina, fibronectina e proteoglicanos e, além desses, outros tipos de colágenos (tipos I e III) que normalmente não estão presentes na MEC glomerular^{1,3,5,6}. Esse padrão de aumento generalizado dos elementos da MEC pode ser observado tanto na doença glomerular humana (diversos tipos de glomerulonefrite, nefropatia diabética, nefropatia por refluxo) como na experimental^{1,3,7-10}. As células mesangiais têm sido consideradas como as principais responsáveis pela produção da MEC¹¹⁻¹³. Dá suporte a essa teoria o fato de essas células serem capazes de, em cultura, sintetizar os vários componentes da MEC. Contudo,

algumas observações sugerem que as células endoteliais¹⁴ e as epiteliais¹⁵ podem também estar envolvidas nesse processo.

A grande semelhança observada nas alterações histológicas no estágio final dos vários tipos de doença renal indica que as diferentes formas de agressão inicial podem estar convergindo para mecanismos patogênicos intermediários semelhantes^{12,16,17}. A agressão inicial pode provocar perda da função de uma parte dos néfrons, ocorrendo, posteriormente, alterações adaptativas da função e do metabolismo que podem ser agressivas para os néfrons intactos. O resultado desse ciclo vicioso é a esclerose com perda progressiva de néfrons.

VIAS QUE LEVAM À ESCLEROSE GLOMERULAR

Não são ainda totalmente conhecidos os mecanismos que provocam o aumento da síntese de colágeno e de outros componentes da MEC pelas células glomerulares. Muitos fatores podem estar contribuindo para o desencadeamento desses eventos, tais como: aumento da pressão nos capilares glomerulares e da taxa de filtração glomerular¹⁸⁻²³, influxo de macrófagos e de plaquetas^{3,12}, alterações dos níveis séricos de lipídeos²⁴⁻²⁶, hipertrofia glomerular^{17,21,27,28} e aumento dos níveis renais de angiotensina²⁹.

Várias evidências experimentais têm enfatizado a importância do aumento da pressão hidrostática nos capilares glomerulares na progressão

da lesão renal. A redução dessa pressão em ratos com nefrectomia subtotal e em ratos diabéticos, pelo tratamento com inibidores de enzima conversora ou bloqueadores do receptor para a angiotensina, reduz a proteinúria e retarda o aparecimento da glomerulosclerose^{18,23,30}. Foi verificado também que o aumento da tensão na célula mesangial devido ao estiramento pode estimular a síntese de vários tipos de colágeno^{28,31}. Na prática clínica, tem sido observado que existe associação entre a hipertrofia glomerular e a esclerose em diversas doenças renais^{17,27,32}. Estudos morfológicos realizados em pacientes diabéticos com ou sem nefropatias revelaram que o volume glomerular médio e a área mesangial eram maiores nesses indivíduos do que os observados em indivíduos normais e em pacientes diabéticos sem nefropatia³². Existem também evidências de que, na glomerulonefrite esclerosante focal²⁷ e na nefropatia por refluxo³³, a hipertrofia glomerular precede a esclerose.

Também ainda não são totalmente conhecidos os mecanismos pelos quais a hiperlipidemia pode exercer efeitos tóxicos sobre a estrutura da célula mesangial^{4,26,34}. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) podem induzir a proliferação mesangial ou também ser citotóxicas, particularmente quando oxidadas. Placas ateroscleróticas presentes em glomérulos de ratos hiperlipêmicos podem provocar a infiltração de macrófagos. Os ratos obesos Zucker são modelos de situações em que a glomerulosclerose associada à hiperlipidemia podem levar à insuficiência renal, mesmo na ausência de hipertensão ou de hiperfiltração glomerular²⁵.

Na maioria das doenças glomerulares que evoluem para esclerose, a infiltração de macrófagos nos glomérulos geralmente precede o aparecimento de uma lesão glomerular mais grave^{3,12}. Os macrófagos são células potencialmente capazes de provocar lesões teciduais porque podem liberar enzimas que degradam o colágeno, gerar radicais livres e liberar fatores que estimulam a proliferação de fibroblastos e a síntese de componentes da MEC. O rim é também particularmente suscetível à ação de plaquetas devido à sua grande superfície endotelial. As plaquetas, quando ativadas, liberam substâncias que interferem com a função e a estrutura glomerular, incluindo o PAF (fator ativador de plaquetas), tromboxano A₂, PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) e o TGF- β (fator de crescimento transformador- β).

Kliem et al.³⁵ constataram que as alterações tubulointersticiais que ocorriam no rim remanescente após a nefrectomia subtotal eram semelhantes às observadas nos glomérulos e que, após

uma fase inicial de hiperplasia, ocorria lesão tubulointersticial caracterizada pela transformação de fibroblastos, infiltrado inflamatório e acúmulo de MEC. Os autores verificaram também que as transformações dos fibroblastos intersticiais para miofibroblastos eram semelhantes às verificadas nas células mesangiais. Acredita-se que as modificações no citoesqueleto dessas células devem contribuir para a fibrose renal e ser induzidas por citocinas e fatores de crescimento liberados pelos monócitos e macrófagos³⁶.

Atualmente existe um grande interesse no conhecimento da provável participação de alguns fatores de crescimento, que podem ser liberados por macrófagos, plaquetas e células mesangiais, tais como o PDGF e o TGF- β , no desenvolvimento da fibrose³⁷⁻⁴³. Além disso, o PDGF e o TGF- β têm sido considerados como os principais fatores de crescimento envolvidos na regulação da síntese e degradação da MEC.

PARTICIPAÇÃO DO TGF- β NA DOENÇA RENAL

TGF- β é o nome dado a uma família de polipeptídeos com atividades múltiplas na regulação da função, estrutura e crescimento celular⁴⁴⁻⁴⁷. Existem cinco formas diferentes desse polipeptídeo, com cerca de 64 a 82% de homologia entre as seqüências de aminoácidos, bem como uma grande homologia quando se comparam diferentes espécies^{48,49}. Dessas, apenas os TGF- β 1, 2 e 3 foram identificados em tecidos de mamíferos. A distribuição das isoformas desse polipeptídeo foi avaliada no rim utilizando anticorpos específicos para cada uma delas. O TGF- β ₁ foi o encontrado em maior quantidade e está presente principalmente nas células epiteliais dos túbulos renais e em menor intensidade nos glomérulos, sendo que o TGF- β ₃ tem uma distribuição semelhante, mas está presente em menores quantidades. A localização do TGF- β ₂ é restrita ao aparelho justaglomerular^{41,50,51}.

O TGF- β ₁ foi originalmente purificado a partir de material obtido de placentas humanas⁵², plaquetas humanas⁵³ e rim bovino⁵⁴ e identificado como um polipeptídeo homodimérico com peso molecular de 25.000 daltons. O TGF- β latente é produzido, pela maioria das células, na forma biologicamente inativa^{53,55,56}. A latência é conferida pela sua ligação com um peptídeo associado à latência (LAP). Nas plaquetas, a forma latente é um complexo de cerca de 235.000 daltons, composto por três elementos: o TGF- β ativo (maduro), o LAP (PM = 75.000 daltons) e uma proteína de alto peso molecular (PM = 125.000-160.000

daltons). O TGF- β_1 latente pode ser ativado *in vitro* pelo calor (80°C), por enzimas proteolíticas (cathepsina, plasmina), variações extremas de pH (2,0 > pH > 10) e denaturação com SDS ("sodium dodecyl sulfate") ou altas concentrações de uréia^{49,55,56}. O mecanismo fisiológico de ativação desse polipeptídeo não é conhecido, mas acredita-se que a ativação *in vivo* poderia ocorrer via plasmina, cathepsina ou glicosidasas⁴⁹. Certos tipos de células, como os osteoblastos, são capazes de ativar a forma latente, provavelmente por gerarem um pH pericelular ácido⁵⁷. Acredita-se que a ativação do TGF- β observada quando as células musculares lisas são cultivadas com células endoteliais deve ser mediada pela plasmina, sendo que o mesmo processo de ativação foi proposto em relação às células mesangiais que têm propriedades semelhantes às das células musculares⁵⁸.

Foram descritos três tipos de receptores para TGF- β nas membranas celulares. Os tipos I e II são os únicos que possuem uma atividade serina-treoninaquinase nas suas porções citoplasmáticas que estão envolvidas com a transdução do sinal⁵⁹⁻⁶¹. Esses receptores têm afinidade 10 vezes maior para o TGF- β_1 do que para o TGF- β_2 e estão presentes na maioria das células. O TGF- β liga-se diretamente ao receptor II, uma quinase ativa. O TGF- β ligado a esse receptor torna-se então reconhecido pelo receptor I, recrutado pelo complexo e fosforilado pelo receptor II, desencadeando assim uma série de eventos⁶¹. O receptor tipo III é uma β -glicana, tem pequena porção citoplasmática e não apresenta nenhuma atividade intrínseca. Sua função parece estar relacionada com o aumento da afinidade das diferentes isoformas de TGF- β para os outros receptores. A presença de receptores de alta afinidade para TGF- β_1 em células mesangiais, endoteliais e epiteliais dos glomérulos renais em cultura foi detectada por MacKay et al.⁶².

O TGF- β tem efeitos potentes sobre a proliferação e diferenciação de vários tipos de células, assim como na síntese de diversos componentes da MEC^{45,47,49,63-66}. Pode aumentar a produção de colágeno, fibronectina^{38,64} e proteoglicanos⁶⁷ por fibroblastos, células mesangiais e epiteliais e reduzir a degradação da MEC⁶⁸. Além disso, esse polipeptídeo aumenta também a síntese de receptores de superfície, conhecidos como integrinas, por meio dos quais as células se aderem aos componentes da matriz, promovendo maior adesão celular à MEC⁶³.

Em estudos realizados com culturas de células glomerulares foi observado que o TGF- β pode inibir a proliferação das células endoteliais e epi-

teliais^{62,65}. Em relação às células mesangiais, as observações são contraditórias e sugerem que o efeito desse polipeptídeo pode depender das condições de cultivo, assim como do número e do grau de confluência das células^{62,65}. Foi verificado que o TGF- β pode inibir a proliferação dessas células quando estão subconfluentes⁶².

O TGF- β_1 tem ação fundamental no controle da resposta inflamatória, da cicatrização e da remodelação tecidual. Ele coordena a seqüência de eventos da resposta inflamatória que inclui a ação quimiotática sobre neutrófilos, monócitos, células T e fibroblastos, assim como a indução da secreção de outras citocinas como FGF (fator de crescimento de fibroblasto), TNF- α (fator de necrose tumoral- α), IL-1 (interleucina-1). Participa também da formação do tecido de granulação e da proliferação celular durante a reparação tecidual⁶⁹.

Embora algumas observações realizadas já sugerissem a participação do TGF- β em modelos experimentais de fibrose hepática⁷⁰ e pulmonar⁴⁰, não havia ainda sido publicado até 1989 nenhum trabalho demonstrando a participação desse polipeptídeo na doença renal. Em 1990, Border et al.³⁷ mostraram em um modelo de glomerulonefrite mesangial produzida em ratos pela injeção de anticorpo anticélulas do timo que a expansão da matriz mesangial e a esclerose glomerular podiam ser atenuadas ou prevenidas pela administração de um anticorpo específico para TGF- β . Em 1991, verificamos que a produção renal de TGF- β estava aumentada em coelhos com glomerulonefrite provocada pela administração de anticorpo antimembrana basal glomerular³⁸. Observamos também que as células do córtex renal desses animais eram capazes de liberar uma substância que estimulava a produção de colágeno pelas células mesangiais em cultura. Foi constatado, após a separação desse material por filtração em gel, que essa atividade estava presente na fração que correspondia a um peso molecular de 16 a 25kD (o peso molecular do TGF- β ativo é igual a 25kD) e que era neutralizada pelo anticorpo anti-TGF- β .

Recentemente, têm surgido outros trabalhos mostrando que a produção e o conteúdo renal de TGF- β estão elevados em diversos tipos de nefropatias experimentais, tais como: na nefropatia diabética, na obstrução ureteral, nas induzidas por puromicina ou adriamicina, na nefrectomia subtotal e em nefropatias clínicas^{43,71-80}. Foi também verificado que a administração de *decorin*, um inibidor específico para o TGF- β , pode reduzir a produção de colágeno na glomerulonefrite mesangial em ratos⁸¹.

No momento, as principais evidências experimentais que mostram que o TGF- β pode ter uma participação importante na gênese e na evolução das lesões glomerulares e da fibrose renal são as seguintes: a) os experimentos realizados com células mesangiais cultivadas na presença de preparações contendo TGF- β mostraram que esse polipeptídeo pode induzir aumento da produção de diversos componentes da MEC por essas células^{38,62}; b) foi constatado aumento da produção e do conteúdo renal de TGF- β em nefropatias clínicas e experimentais^{37,38,43,74-80}; c) a administração de um anticorpo anti-TGF- β ou de *decorin* pode reduzir a produção de colágeno na glomerulonefrite mesangial produzida em ratos pela injeção de anticorpos anticélulas do timo^{37,81}; d) a introdução de um DNA de plasmídeo contendo o DNAC para TGF- β_1 pode provocar aumento da produção de diversos tipos de colágeno pelas células glomerulares, levando à esclerose glomerular³⁹.

Os resultados de experimentos realizados em nosso laboratório mostraram que a atividade para TGF- β estava aumentada nas amostras de urina de pacientes com glomerulopatias e que esse aumento estava correlacionado com alterações de função e de estrutura renal^{82,83}.

Vários fatores podem desencadear aumento do conteúdo renal de TGF- β , tais como: a infiltração glomerular e intersticial de macrófagos, a hipertensão e a hipertrofia glomerular, o aumento do conteúdo renal de angiotensina II e das concentrações plasmáticas de glicose e de colesterol^{3,29,31,34,35,84,85}.

A infiltração de macrófagos nos glomérulos e no interstício renal geralmente precede o aparecimento da lesão glomerular e da fibrose renal na maioria das doenças renais^{3,12,35}. Os macrófagos são capazes de liberar TGF- β , PDGF e outras citocinas fibrogênicas.

A hipertensão e a hipertrofia glomerular provocam estiramento e aumento da tensão nas células mesangiais estimulando a produção de TGF- β ^{28,31}. Foi constatado que as células mesangiais, em cultura, quando submetidas a um estiramento mecânico induzido por alterações da pressão atmosférica dentro das placas de cultura, aumentavam a produção da MEC e de TGF- β ³¹.

Recentemente, foi observado que a angiotensina II (AII) pode estimular a produção da MEC pelas células mesangiais, em cultura, por induzir um aumento da produção de TGF- β ²⁹. A AII promove também a conversão do TGF- β latente em ativo. Portanto, o aumento dos níveis renais de AII observado em algumas nefropatias (diabética, por refluxo, nefrectomia subtotal) pode estar provocando elevação do conteúdo renal do TGF- β .

Isso explica, em parte, o fato de o tratamento com inibidores de enzima conversora retardar a progressão da doença renal nessas nefropatias^{18,23,74,86,87}.

Os mecanismos pelos quais a glicose poderia estimular a síntese de TGF- β não são totalmente conhecidos, mas diversas hipóteses têm sido levantadas, entre elas a glicosilação não-enzimática^{88,89}, a redução intracelular do mioinositol pela ativação da via dos polióis⁹⁰ e a ativação da proteinaquinase C⁹¹. A glicosilação não-enzimática pode alterar a conformação dos receptores ou a síntese do TGF- β . Cohen et al.⁸⁹ verificaram que as células mesangiais de rato, quando incubadas com produtos de Amadori, aumentam a síntese de colágeno⁸⁹. Ratos diabéticos apresentam também redução do conteúdo renal de mioinositol e foi mostrado, *in vitro*, que a suplementação do meio de cultura com mioinositol reduz o aumento da síntese da MEC provocado pela exposição às altas concentrações de glicose^{90,92}. A ativação da proteinaquinase C pode também estimular a produção da MEC pelas células mesangiais, sendo que essa alteração é bloqueada por inibidores dessa proteína^{91,93,94}.

Também podem estar contribuindo para a glomerulosclerose nos pacientes com síndrome nefrótica as altas concentrações plasmáticas de colesterol^{84,95}. O colesterol pode induzir um aumento da produção de TGF- β provocando maior depósito de colágeno no córtex renal^{95,96}. Foi constatado que as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) podem estimular a produção de colágeno tipo IV pelas células mesangiais^{95,96} (Quadro 4.1).

Quadro 4.1 – Fatores que podem provocar um aumento do conteúdo renal de TGF- β .

Infiltração glomerular e intersticial de macrófagos
Hipertensão e hipertrofia glomerular
Aumento do conteúdo renal de angiotensina
Aumento das concentrações plasmáticas de glicose
Aumento das concentrações plasmáticas de colesterol

TRATAMENTOS QUE PODEM REDUZIR A PRODUÇÃO RENAL DO TGF- β OU ANTAGONIZAR SEUS EFEITOS

Diversos tratamentos que reduzem a produção renal de TGF- β ou bloqueiam seus efeitos têm sido propostos para o controle da doença renal progressiva⁹⁷⁻¹⁰⁵. Foi constatado, em estudos experimentais, que os tratamentos citados no quadro 4.2 podem reduzir a produção renal ou bloquear o efeito desse polipeptídeo.

Quadro 4.2 – Tratamentos que podem reduzir a produção renal de TGF- β ou antagonizar seus efeitos.

Dieta hipoprotéica
Uso de inibidores da enzima conversora ou de antagonistas do receptor para AII
Uso de anticorpos anti-TGF- β ou de <i>decorin</i> , um inibidor específico para TGF- β
Terapia gênica com nucleotídeos <i>anti-sense</i>

DIETA HIPOPROTÉICA

A restrição de proteínas na dieta retarda a progressão da lesão renal em vários modelos de doenças experimentais como: nefrectomia subtotal, nefrite por soro nefrotóxico, nefrose induzida por puromicina ou adriamicina e na glomerulopatia diabética^{4,12,22,98,103}. Esse efeito tem sido atribuído à redução tanto do aumento do ritmo de filtração dos néfrons remanescentes, observado durante a progressão da doença renal, como da atividade plasmática de renina. Contudo, foi demonstrado por vários autores que a redução do conteúdo de proteínas na dieta previne ou diminui o aumento da expressão renal do TGF- β , comumente observado em animais com glomerulopatias^{97,98,103,104}. O mecanismo responsável por essa ação ainda não é conhecido, porém alguns estudos sugerem que a restrição do aminoácido L-arginina na dieta pode estar contribuindo para esse efeito¹⁰⁴. Foi mostrado, em ratos com glomerulonefrite mesangial, que a redução de L-arginina na dieta diminui a proteinúria, a produção renal de TGF- β e de colágeno, mesmo nos animais em que a ingestão de proteínas é normal, enquanto a suplementação de L-arginina à dieta hipoprotéica reverte seus efeitos benéficos. Os metabólitos da L-arginina estão envolvidos com vários processos como: na lesão tecidual (óxido nítrico), na proliferação celular (poliaminas) e na síntese de colágeno (L-prolina). A dieta hipoprotéica também interfere com mecanismos imunológicos, na produção de substâncias vasoativas e na hipertrofia renal, influenciando, dessa forma, a evolução da doença renal.

USO DE INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA OU DE ANTAGONISTAS DO RECEPTOR PARA AII

A AII tem participação importante na evolução da lesão renal em diversos tipos de nefropatias (diabética, por refluxo, nefrectomia subtotal). A infusão de AII em ratos provoca glomerulosclerose¹⁰⁶, enquanto a redução da sua síntese reduz a velocidade de progressão da doença renal em nefropatias clínicas e experimentais^{18,23,107-109}. Vários estudos têm mostrado que o efeito protetor do enalapril ou losartam no tratamento da doença renal é

superior ao de outras drogas anti-hipertensivas (beta-bloqueadores, antagonistas do cálcio e diuréticos). Esse efeito tem sido atribuído à queda da pressão de filtração provocada pelos antagonistas da AII. Contudo, foi observado que, além desse efeito, na hemodinâmica renal, a AII pode induzir o aumento da expressão do TGF- β em culturas de células musculares¹¹⁰ e mesangiais²⁹, sendo que esse efeito está associado ao aumento da síntese de proteínas da MEC (colágeno e fibronectina). Gibbons et al.¹¹¹ mostraram, em culturas de células musculares de parede de vasos, que a AII aumenta a produção de TGF- β por essas células, bem como promove a conversão do TGF- β latente para o ativo pela via dependente de proteinaquinase C. Foi verificado também, por outros autores, que a AII provocava aumento, dose-dependente, da produção de TGF- β , colágeno e biglicano pelas células mesangiais em cultura²⁹. Vários estudos também têm demonstrado que o tratamento com enalapril reduz a fibrose renal e a expressão de TGF- β em ratos com obstrução unilateral de ureter⁷⁴ e com nefrectomia subtotal^{86,109} e na glomerulonefrite por imunocomplexos⁸⁷. Todos esses dados sugerem que a ação da AII sobre o TGF- β deve contribuir na fisiopatologia da doença renal, sendo recomendado, portanto, o tratamento com esses antagonistas em diversos tipos de glomerulopatias.

USO DE ANTICORPOS ANTI-TGF- β OU DE *DECORIN*, UM INIBIDOR ESPECÍFICO DO TGF- β

Border et al.³⁷ observaram, em um modelo agudo de glomerulonefrite mesangial, associada a um aumento da produção renal de TGF- β_1 , que a administração de anticorpo anti-TGF- β_1 durante a indução da doença suprimia o aumento da MEC e atenuava dramaticamente as manifestações histológicas que acometiam os rins desses animais. Contudo, o uso de anticorpo anti-TGF- β para o tratamento de doenças humanas pode desencadear manifestações alérgicas e, além disso, seu custo é muito alto.

Border et al.⁸¹ também verificaram que a administração do *decorin*, um inibidor específico para o TGF- β presente na MEC na maioria dos tecidos, bloqueava o aumento da MEC e atenuava as manifestações da doença em ratos com glomerulonefrite mesangial. Baseando-se nesses resultados, tem sido proposto o uso dessa substância em doenças renais associadas ao aumento de produção de TGF- β . A administração do *decorin* humano recombinante ou do purificado de tecidos bovinos, em 4 a 6 injeções diárias, a ratos, logo após a indução da glomerulonefrite mesangial,

suprime o depósito de fibronectina nos glomérulos renais desses animais e o desenvolvimento da proteinúria.

A inibição da atividade do TGF- β pelo *decorin* é provavelmente devido ao fato de essa substância interferir com a ligação do TGF- β com seu receptor, bem como atuar como importante modulador natural da atividade do TGF- β ^{99,112}. O *decorin* tem sua produção estimulada pelo TGF- β e, uma vez secretado, deposita-se na MEC junto com esse polipeptídeo. Na MEC, o *decorin* liga-se ao TGF- β interferindo com sua atividade. Assim foi considerado por Border et al.^{37,81} como o antagonista ideal para neutralizar o TGF- β em doenças em que ocorre o aumento da sua produção, pois é um composto endógeno, não sendo, portanto, imunogênico. Seu uso poderia ser indicado nas nefropatias associadas ao aumento do conteúdo renal de TGF- β em que os outros tratamentos usualmente utilizados são inefetivos. Em geral, são doenças crônicas em que o TGF- β perpetua o processo, estimulando continuamente sua própria produção pelas células presentes no local da lesão. Foi também sugerido que a fibrose progressiva pode representar uma condição de "deficiência de *decorin*".

Não tem sido observado nenhuma ação tóxica do *decorin* em animais⁹⁹, contudo, sua produção é de alto custo e complexa, o que pode limitar sua utilização no tratamento da doença renal progressiva.

TERAPIA GÊNICA COM NUCLEOTÍDEOS *ANTI-SENSE*

A inibição da síntese de macromoléculas pela regulação gênica é possivelmente a forma mais precisa de controlar ou inibir suas expressões^{101,112,113}. A produção de uma proteína pode ser bloqueada com nucleotídeos se a seqüência do RNAm que codifica essa proteína for conhecida. A fita de RNA ou de DNA que contém a informação para a seqüência de aminoácidos de uma proteína é denominada *sense*. No DNA, a seqüência complementar à fita *sense* é denominada *anti-sense*. Portanto, é possível sintetizar seqüências de nucleotídeos *anti-sense* que se liguem ao *sense* do RNA ou do DNA, com alta especificidade, bloqueando assim a produção de proteínas sintetizadas pelas células do nosso próprio organismo ou por vírus ou outros agentes infecciosos.

A terapia com nucleotídeos *anti-sense* pode ser feita: utilizando-se nucleotídeos ou vetores que contenham as seqüências de nucleotídeos que codificam determinadas proteínas. Os oligonucleotídeos são fitas simples e curtas de DNA,

contendo geralmente 15 a 20 bases de ácidos nucleicos, que podem ser sintetizados em um sintetizador automático de DNA. Pode ser utilizado também um vetor, que, após administrado ao paciente, estimulará suas células para produzir o nucleotídeo *anti-sense*, cuja extensão pode variar de 12 a mais de 1.000 bases¹¹³.

Alguns problemas podem ocorrer durante a terapia com *anti-sense* como: 1. a necessidade de grandes doses para respostas terapêuticas; 2. a degradação dos nucleotídeos pela DNAase, largamente distribuída pelos tecidos do organismo; 3. a dificuldade em direcionar os nucleotídeos para determinadas células e 4. a necessidade da administração parenteral. Como a vida média dos nucleotídeos no plasma é curta, são necessárias modificações químicas para reduzir seu processo de degradação e aumentar sua estabilidade. Um dos procedimentos utilizados é a ligação dos oligonucleotídeos com complexos proteína-DNA ou lipossomos catiônicos. Receptores ligantes ou anticorpos específicos para determinadas células podem também ser incorporados para direcioná-los para as células-alvo. Por exemplo, oligonucleotídeos complexados com ligantes específicos para células hepáticas atingem o fígado de forma mais seletiva que os administrados sem esse ligante¹¹³. Foram também desenvolvidas outras vias para a administração de oligonucleotídeos *anti-sense*. A administração pelo humor vítreo já foi utilizada para tratamento de retinite por citomegalovírus, sendo bem tolerada pelos pacientes.

Recentemente, foi observado em estudos com culturas de células que um oligonucleotídeo *anti-sense* contendo uma seqüência de 15 bases para o TGF- β inibia a produção de TGF- β ₁ pelas células humanas, reduzindo, dessa forma, sua secreção¹¹⁴. É possível que no futuro a terapia com nucleotídeos *anti-sense* possa ser realizada nas doenças cuja a fisiopatologia esteja relacionada com uma maior produção de TGF- β .

A terapia gênica foi também testada administrando o DNAc para o *decorin* no músculo esquelético de ratos com glomerulonefrite¹⁰¹. Foi verificado que, após a administração do DNAc para *decorin*, ocorria aumento do *decorin* no músculo com liberação desse polipeptídeo para a circulação sistêmica. Essas alterações estavam associadas a reduções do conteúdo renal de RNAm para TGF- β e da MEC glomerular. A terapia gênica apresenta várias vantagens em relação ao tratamento com a proteína recombinante: 1. não necessita de administrações repetidas; 2. a produção e a secreção contínua de *decorin* pelas células musculares levam a um maior aumento do seu conteúdo no tecido renal, possibilitando maior

efeito terapêutico; 3. é mais viável do ponto de vista econômico, já que não necessita dos processos de síntese e purificação do *decorin*. Os resultados obtidos com a terapia gênica para o *decorin* colocam essa terapia como uma possível alternativa para o controle de nefropatias associadas com aumento de produção de TGF- β .

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADLER S, STRIKER LJ, STRIKER GE, PERKINSON DT, HIBBERT J, COUSER WG: Studies of progressive glomerular sclerosis in the rat. *Am J Pathol* 123:553-562, 1986.
- DOWNER G, PHAN SH, WIGGINS RC: Analysis of renal fibrosis in a rabbit model of crescentic nephritis. *J Clin Invest* 82:998-1006, 1988.
- FLOEGE J, ALPERS CE, BURNS MW, PRITZL P, GORDON K, COUSER WG, JOHNSON RJ: Glomerular cells, extracellular matrix accumulation, and development of glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Lab Invest* 66:485-497, 1992.
- SCHREINER GF: Pathways leading from glomerular injury to glomerulosclerosis, in: *Contributions to Nephrology*, edited by Gurland HJ, Moran J, Wetzels E, Basel, Karger, 1990, vol 86, pp 1-18.
- MERRITT SE, KILLEN PD, PHAN SH, WIGGINS RC: Analysis of α_1 (I) procollagen, α_1 (IV) collagen and β -actin mRNA in glomerulus and cortex of rabbits with experimental anti-glomerular basement membrane disease. Evidence of early extraglomerular collagen biosynthesis. *Lab Invest* 63:762-769, 1990.
- STRIKER LM, KILLEN PD, CHI E, STRIKER GE: The composition of the glomerulosclerosis. I Studies in focal sclerosis, crescentic glomerulonephritis, and membranoproliferative glomerulonephritis. *Lab Invest* 51:181-192, 1984.
- FALK RJ, SCHEINMAN JL, MAUER SM, MICHAEL AF: Polyanionic expansion of basement membrane constituents in diabetic nephropathy. *Diabetes* 32(Suppl 2):34-39, 1983.
- FLOEGE J, JOHNSON RJ, GORDON K, IIDA H, PRITZL P, YOSHIMURA A, CAMPBELL C, ALPERS CE, COUSER WG: Increased synthesis of extracellular matrix in mesangial proliferative nephritis. *Kidney Int* 40:477-488, 1991.
- YOSHIOKA K, TOHDA M, TAKEMURA T, AKANO N, MATSUBARA K, OOSHIMA A, MAKI S: Distribution of type I collagen in human kidney diseases in comparison with type III collagen. *J Pathol* 162:141-148, 1990.
- YOSHIOKA K, TAKEMURA T, MATSUBARA K, MIYAMOTO H, AKANO N, MAKI S: Immunohistochemical studies of reflux nephropathy. *Am J Pathol* 129:223-231, 1987.
- ISHIMURA E, STERZEL RB, BUDDE K, KASHGARIAN M: Formation of extracellular matrix by cultured rat mesangial cells. *Am J Pathol* 134:843-855, 1989.
- KLAHR S, SCHREINER G, ICHIKAWA I: The progression of renal disease. *N Engl J Med* 318:1657-1666, 1988.
- STRIKER GE, STRIKER LJ: Biology of disease. Glomerular cell culture. *Lab Invest* 53:122-131, 1985.
- FUH GM, BENSCH K, KARASEK MA, KRAMER RH: Synthesis of basement membrane-specific macromolecules by culture human microvascular endothelial cells isolated from skin of diabetic and nondiabetic subjects. *Microvasc Res* 32:359-370, 1986.
- SALANT DJ, FOEGEL MA, NATORI Y, MINTO AW, O'MEARA YM: Expression of type I collagen mRNA in glomeruli of rats with passive Heymann nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1:554A, 1990.
- BRENNER BM: Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 249:F324-F337, 1985.
- FOGO A, ICHIKAWA I: Glomerular growth promoter: the common channel to glomerulosclerosis, in: *The Progressive Nature of Renal Disease*, edited by Mitch WE, Stein JH, New York, Churchill Livingstone Inc, 1992, pp 23-54.
- ANDERSON S, MEYER TW, RENNKE HG, BRENNER BM: Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 76:612-619, 1985.
- BALDWIN DS, NEUGARTEN J: Blood pressure control and progression of renal insufficiency, in: *The Progressive Nature of Renal Disease*, edited by Mitch WE, Brenner BM, Stein JH, New York, Churchill Livingstone, 1986, pp 81-110.
- BRENNER BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23:647-655, 1983.
- STEFFES MW, BROWN DM, MAUER SM: Diabetic glomerulopathy following unilateral nephrectomy in the rat. *Diabetes* 27:35-41, 1978.
- ZATZ R, MEYER TW, RENNKE HG, BRENNER BM: Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:5963-5967, 1985.
- ZATZ R, DUNN BR, MEYER TW, ANDERSON S, RENNKE RG, BRENNER BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77:1925-1930, 1986.
- MOORHEAD JF, CHAN MK, EL NAHAS M, VARGHESE Z: Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 2:1309-1311, 1982.
- O'DONNELL MP, KASISKE BL, CLEARLY MP, KEANE WF: Effects of genetic obesity on renal structure and function in Zucker rat. II Micropuncture studies. *J Lab Clin Med* 106:605-610, 1985.
- KASISKE BL, O'DONNELL MP, SCHMITZ PG, KIM Y, KEANE WF: Renal injury of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Kidney Int* 37:880-891, 1990.
- FOGO A, HAWKINS EP, BERRY PL, GLICK AD, CHIANG ML, MACDONELL RC, ICHIKAWA I: Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 38:115-123, 1990.
- RISER BL, CORTES P, ZHAO X, BERNSTEIN J, DUMLER F, NARINS RG: Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulate extracellular matrix formation in the rat. *J Clin Invest* 90:1932-1943, 1992.
- KAGAMI S, BORDER WA, MILLER DE, NOBLE NA: Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor- β expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 93:2431-2437, 1994.
- LAFAYETTE RA, MAYER G, PARK SK, MEYER TW: Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 90:766-771, 1992.
- CORTES P, RISER BL, ZHAO X, NARINS RG: Glomerular volume expansion and mesangial cell mechanical strain: mediators of glomerular injury. *Kidney Int* 45 (Suppl 45):S11-S16, 1994.
- BILOUS RW, MAUER SM, SUTHERLAND DER, STEFFES MW: Mean glomerular volume and rate of development of diabetic nephropathy. *Diabetes* 38:1142-1147, 1989.
- EL-KHATIB MT, BECKER GJ, KINCAID-SMITH PS: Morphometric aspects of reflux nephropathy. *Kidney Int* 32:261-266, 1987.
- GRONE H-J, HOHBACH J, GRONE EF: Modulation of glomerular sclerosis and interstitial fibrosis by native and modified lipoproteins. *Kidney Int* 49 (Suppl 54):S18-S24, 1996.

35. KLIEM V, JOHNSON RJ, ALPERS CE, YOSHIMURA A, COUSER WG, KOCH KM, FLOEGE J: Mechanisms involved in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis in 5/6-nephrectomized rats. *Kidney Int* 49:666-678, 1996.
36. EL NAHAS AM, MUCHANETA-KUBARA EC, ZHANG G-Z, ADAM A, GOUMENOS D: Phenotypic modulation of renal cells during experimental and clinical renal scarring. *Kidney Int* 49 (Suppl 54):S23-S27, 1996.
37. BORDER WA, OKUDA S, LANGUINO LR, SPORN MB, RUOSLAHTI E: Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor- β_1 . *Nature* 346:371-374, 1990.
38. COIMBRA TM, WIGGINS RC, NOH JW, MERRITT S, PHAN SH: Transforming growth factor- β production in anti-glomerular basement disease in the rabbit. *Am J Pathol* 138:223-234, 1991.
39. ISAKA Y, FUJIWARA Y, UEDA N, KANEDA Y, KAMADA T, IMAI E: Glomerulosclerosis induced by *in vivo* transfection of transforming growth factor- β or platelet-derived growth factor gene into the rat kidney. *J Clin Invest* 92:2597-2601, 1993.
40. KHALIL N, BEREZNYAY O, SPORN M, GREENBERG AH: Macrophage production of transforming growth factor- β and fibroblast collagen synthesis in chronic pulmonary inflammation. *J Exp Med* 170:727-737, 1989.
41. SHARMA K, ZIYADEH FN: The emerging role of transforming growth factor- β in kidney diseases. *Am J Physiol* 266:F829-F842, 1994.
42. SHARMA K, ZIYADEH FN: The transforming growth factor- β system and the kidney. *Semin Nephrol* 13:116-128, 1993.
43. YAMAMOTO T, NOBLE NA, COHEN AH, NAST CC, HISHIDA A, GOLD LI, BORDER WA: Expression of transforming growth factor- β isoforms in human glomerular diseases. *Kidney Int* 49:461-469, 1996.
44. DERYNCK R, JARRETT JA, CHEN RY, EATON DH, BELL JR, ASSOIAN RK, ROBERTS AB, SPORN MB, GOEDDEL DV: Human transforming growth factor- β complementary DNA sequence and expression in normal and transformed cells. *Nature* 316:701-705, 1985.
45. LYONS RM, MOSES HL: Transforming growth factors and the regulation of cell proliferation. *Eur J Biochem* 187:467-473, 1990.
46. ROBERTS AB, KIM SJ, NOMA T, GLICK AB, LAFYATIS R, LECHLEIDER R, JAAKOWLEW SB, GEISER A, O'REILLY MA, DANIELPOUR D, SPORN MB: Multiple forms of TGF- β : distinct promoters and differential expression, in: *Clinical Applications of TGF- β* , edited by Sporn MB, Roberts AB, Chichester, UK, Wiley, 1991, pp 7-28.
47. ROBERTS AB, SPORN MB: The transforming growth factor-beta, in: *Handbook of Experimental Pharmacology: Peptide Growth Factors and their Receptors*, edited by Sporn MB, Roberts AB, Heidelberg, Springer-Verlag, vol. 95, 1990, pp 419-472.
48. DERYNCK R, JARRETT JA, CHEN EY, GOEDDEL DV: The murine transforming growth factor- β precursor. *J Biol Chem* 261:4377-4379, 1986.
49. SPORN MB, ROBERTS AB, WAKEFIELD LM, CROMBRUGGHE B: Some recent advances in the chemistry and biology of transforming growth factor-beta. *J Cell Biol* 105:1039-1045, 1987.
50. FLANDERS KC, THOMPSON NL, CISSEL DS, VAN OBERGHEN-SCHILLING E, BAKER CC, KASS ME, ELLINGSWORTH LR, ROBERTS AB, SPORN MB: Transforming growth factor- β_1 : histochemical localization with antibodies to different epitopes. *J Cell Biol* 108:653-660, 1989.
51. THOMPSON NL, FLANDERS KC, SMITH JM, ELLINGSWORTH LR, ROBERTS AB, SPORN MB: Expression of transforming growth factor- β_1 in specific cells and tissues of adult and neonatal mice. *J Cell Biol* 108:661-669, 1989.
52. FROLIK CA, DART LL, MEYERS CA, SMITH DM, SPORN MB: Purification and initial characterization of type β transforming growth factor from human placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:3676-3680, 1983.
53. WAKEFIELD LM, SMITH DM, FLANDERS KC, SPORN MB: Latent transforming growth factor- β from human platelets: a high molecular weight complex containing precursor sequences. *J Biol Chem* 263:7646-7654, 1988.
54. ROBERTS AB, ANZANO MA, MEYERS CA, WEIDEMAN J, BLACKER R, PAM YCE, STEIN S, LEHRMAN R, SMITH JM, LAMB LC, SPORN MB: Purification and properties of a type beta transforming growth factor from bovine kidney. *Biochemistry* 22:5692-5698, 1983.
55. LYONS RM, KESKI-OJA J, MOSES HL: Proteolytic activation of latent transforming growth factor- β from fibroblast-conditioned medium. *J Cell Biol* 106:1659-1665, 1988.
56. MIYAZANO K, HELLMAN U, WERNSTEDT C, HELDIN CH: Latent high molecular weight complex of transforming growth factor- β_1 . Purification from human platelets and structural characterization. *J Biol Chem* 263:6407-6415, 1988.
57. OREFFO RO, MUNDY GR, SAYEDIN SM, BONEWALD LF: Activation of the bone-derived latent TGF- β complex by isolated osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun* 158:817-823, 1989.
58. SATO YR, TSUBOI R, LYONS R, MOSES HL, RIFKIN DB: Characterization of activation of latent TGF- β by co-cultures of endothelial cells and pericycles or smooth muscle cells: a self regulating system. *J Cell Biol* 111:757-763, 1990.
59. EBNER R, CHEN RH, LAWLER S, ZIONCHECK T, DERYNCK R: Determination of type I receptor specifically by the type II receptors for TGF- β or activin. *Science* 262:900-902, 1993.
60. MASSAGUÉ J: Receptors for TGF- β family. *Cell* 69:1067-1070, 1992.
61. WRANA JL, ATTISANO L, WIESER R, VENTURA F, MASSAGUÉ J: Mechanism of activation of TGF- β receptor. *Nature* 370:341-347, 1994.
62. MACKAY K, STRIKER LJ, STAUFFER JW, DOI T, AGODOA LY, STRIKER GE: Transforming growth factor- β . Murine glomerular receptors and responses of isolated glomerular cells. *J Clin Invest* 83:1160-1167, 1989.
63. ROBERTS AB, MCCUNE BK, SPORN MB: TGF- β : Regulation of extracellular matrix. *Kidney Int* 41:557-559, 1992.
64. IGNOTZ RA, MASSAGUÉ J: Transforming growth factor- β stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J Biol Chem* 261:4337-4345, 1986.
65. RIZZINO A: Transforming growth factor- β : multiple effects on cell differentiation and extracellular matrix. *Dev Biol* 130:411-422, 1988.
66. ZIYADEH FN, SHARMA K, ERICKSEN M, WOLF G: Stimulation of collagen gene expression and protein synthesis in murine mesangial cells by high glucose is mediated by activation autocrine of transforming growth factor- β . *J Clin Invest* 93:536-542, 1994.
67. BORDER WA, OKUDA S, LANGUINO LR, RUOSLAHTI E: Transforming growth factor- β regulates production of proteoglycans by mesangial cells. *Kidney Int* 37:689-695, 1990.
68. EDWARDS DR, MURPHY G, REYNOLDS JJ, WHITHAM SE, DOCHERTY AJP, ANGEL P, HEATH JK: Transforming growth factor- β modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. *EMBO J* 6:1899-1904, 1987.
69. BORDER WA, NOBLE NA: Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 331:1286-1292, 1994.

70. CZAJA MJ, WEINER FR, FLANDERS KC, GIAMBRONE MA, WIND R, BIEMPICA L, ZERN MA: *In vitro* and *in vivo* association of transforming growth factor- β_1 with hepatic fibrosis. *J Cell Biol* 108:2477-2482, 1989.
71. BERTOLUCI MC, SCHMID H, LACHAT JJ, COIMBRA TM: Transforming Growth Factor- β in the development of rat diabetic nephropathy. A 10-month study with insulin-treated rats. *Nephron* 74:189-196, 1996.
72. NAKAMURA T, FUKUI M, EBHARA I, OSADA S, NAGAOKA I, TOMINO Y, KOIDE H: mRNA expression of growth factors in glomeruli from diabetic rats. *Diabetes* 42:450-456, 1993.
73. YAMAMOTO T, NAKAMURA T, NOBLE NA, RUOSLAHTI E, BORDER WA: Expression of transforming growth factor- β is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:1814-1818, 1993.
74. KANETO H, MORRISSEY J, KLAHR S: Increased expression of TGF- β_1 mRNA in the obstructed kidney of rats with unilateral ureteral ligation. *Kidney Int* 44:313-321, 1993.
75. JONES CL, BUCH S, POST M, MCCULLOCH L, LIU E, EDDY AA: Pathogenesis of interstitial fibrosis in chronic purine aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int* 40:1020-1031, 1991.
76. TAMAKI K, OKUDA S, MIYAZONO K, NAKAYAMA M, FUJISHIMA M: Matrix-associated latent TGF- β with latent TGF- β binding protein in the progressive process in adriamycin-induced nephropathy. *Lab Invest* 73:81-89, 1995.
77. TAMAKI K, OKUDA S, ANDO T, IWAMOTO T, NAKAYAMA M, FUJISHIMA M: TGF- β_1 in glomerulosclerosis and interstitial fibrosis of adriamycin nephropathy. *Kidney Int* 45:525-536, 1994.
78. NIEMIR ZI, STEIN H, NORONHA IL, KRUGER C, ANDRASSY K, RITZ E, WALDHERR R: PDGF and TGF- β contribute to the natural course of human IgA glomerulonephritis. *Kidney Int* 48:1530-1541, 1995.
79. YOSHIOKA K, TAKEMURA T, MURAKAMI K, OKADA M, HINO S, MIYAMOTO H, MAKI S: Transforming growth factor- β protein and mRNA in glomeruli in normal and diseased human kidneys. *Lab Invest* 68:154-163, 1993.
80. COIMBRA TM, CARVALHO J, FATTORI A, DA SILVA CGA, LACHAT JJ: Transforming growth factor- β production during the development of renal fibrosis in rats with subtotal renal ablation. *Int J Exp Pathol* 77:167-173, 1996.
81. BORDER WA, NOBLE NA, YAMAMOTO T, HARPER JR, YAMAGUCHI Y, PIERSCHBACHER MD, RUOSLAHTI E: Natural inhibitor of TGF- β protects against scarring in experimental kidney disease. *Nature* 360:361-364, 1992.
82. DOMINGUEZ GSC, COSTA RS, KIMACHI T, PIUCI CR, COIMBRA TM: Transforming growth factor- β activity in urine of patients with glomerulonephritis is related to their renal functional and structural changes. *Nephrology*, in press.
83. DOMINGUEZ GSC, COSTA RS, DANTAS M, KIMACHI T, COIMBRA TM: Transforming growth factor- β activity in urine of patients with glomerulonephritis. *Braz J Med Biol Res* 28:1061-1064, 1995.
84. DING G, PESEK-DIAMOND I, DIAMOND JR: Cholesterol, macrophages, and gene expression of TGF- β_1 and fibronectin during nephrosis. *Am J Physiol* 264:F577-F584, 1993.
85. WARDLE N: Glomerulosclerosis: The final pathway is clarified, but can we deal with the triggers? *Nephron* 73:1-7, 1996.
86. MONTEIRO DE FREITAS AS, COIMBRA TM, COSTA RS, BARONI EA: Urinary transforming growth factor beta (TGF- β) excretion and renal production of TGF- β in rats with subtotal renal ablation: effect of enalapril and nifedipine. *Nephron* 78:302-309, 1998.
87. RUIZ-ORTEGA M, GONZÁLEZ S, SERÓN D, CONDOM E, BUSTOS C, LARGO R, GONZÁLEZ E, ORTIZ A, EGIDO J: ACE inhibition reduces proteinuria, glomerular lesions and extracellular matrix production in normotensive rat model of immune complex nephritis. *Kidney Int* 48:1778-1791, 1995.
88. BROWNLEE M, CERAMI A, VLASSARA H: Advanced glycosylation end-products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 318:1315-1321, 1988.
89. COHEN MP, ZIYADEH FN: Amadori glucose adducts modulate mesangial cell growth and collagen gene expression. *Kidney Int* 45:475-484, 1994.
90. ZIYADEH FN, SIMMONS DA, SNIPES ER, GOLDFARB S: Effect of myo-inositol on cell proliferation and collagen transcription and secretion in proximal tubule cells cultured in elevated glucose. *J Am Soc Nephrol* 1:1120-1229, 1991.
91. AYO SH, RADNIK R, GARONI JA, TROYER DA, KREISBERG JI: High glucose increases diacylglycerol mass and activates protein kinase C in mesangial cell cultures. *Am J Physiol* 261:F571-F577, 1991.
92. GOLDFARB S, ZIYADEH FN, KERN EFO, SIMMONS DA: Effects of polyol-pathway inhibition and dietary myo-inositol on glomerular hemodynamic function in experimental diabetes mellitus in rats. *Diabetes* 40:465-471, 1991.
93. STUDER RK, CRAVEN PA, DERUBERTIS FR: Role for protein kinase C in the mediation of the increased renal mesangial cells plus fibronectin matrix content during culture in high glucose medium. *Diabetes* 42:118-126, 1993.
94. WOLF G, SHARMA K, CHEN Y, ERICKSEN M, ZIYADEH FN: High glucose induced proliferation in mesangial cell is reversed by autocrine TGF- β . *Kidney Int* 42:647-656, 1992.
95. GUIJARRO C, KEANE WF: Lipid-induced glomerular injury. *Nephron* 67:1-6, 1994.
96. KIM SB, KANG SA, CHO YJ, PARK SK, CHEONG HIL, LEE JD, HONG CD, PARK JS: Effects of low-density lipoprotein on type IV collagen production by cultured rat mesangial cells. *Nephron* 67:327-333, 1994.
97. FUKUI M, NAKAMURA T, EBHARA I, NAGAOKA I, TOMINO Y, KOIDE H: Low-protein diet attenuates increased gene expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor- β in experimental glomerulosclerosis. *J Lab Clin Med* 121:224-234, 1993.
98. OKUDA S, NAKAMURA T, YAMAMOTO T, RUOSLAHTI E, BORDER WA: Dietary protein restriction rapidly reduces TGF- β_1 expression in experimental glomerulonephritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:9765-9769, 1991.
99. BORDER WA, NOBLE NA: TGF- β in kidney fibrosis: a target for gene therapy. *Kidney Int* 51:1388-1396, 1997.
100. BORDER WA, NOBLE NA, KETTELER M: TGF- β : A cytokine mediator of glomerulosclerosis and a target for therapeutic intervention. *Kidney Int* (Suppl 49):S59-S61, 1995.
101. ISAKA Y, BRES DK, IKEGAYA K, KANEDA Y, IMAI E, NOBLE NA, BORDER WA: Gene therapy by skeletal muscle expression of decorin prevents fibrotic disease in the rat kidney. *Nature Med* 2:418-423, 1996.
102. KETTELER M, NOBLE NA, BORDER WA: Transforming growth factor- β and angiotensin II: The missing link from glomerular hyperfiltration to glomerulosclerosis? *Annu Rev Physiol* 57:279-295, 1995.
103. NAKAYAMA M, OKUDA S, TAMAKI K, FUJISHIMA M: Short- or long-term effects of low-protein diet on fibronectin and transforming growth factor- β synthesis in adriamycin-induced nephropathy. *J Lab Clin Med* 127:29-39, 1996.
104. NARITA I, BORDER WA, KETTELER M, RUOSLAHTI E, NOBLE NA: L-arginine may mediate the therapeutic effects of low protein diets. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:4552-4556, 1995.

105. BORDER WA, NOBLE NA, YAMAMOTO T, TOMOOKA S, KAGAMI S: Antagonists of transforming growth factor- β : a novel approach to treatment of glomerulonephritis and prevention of glomerulosclerosis. *Kidney Int* 41:566-570, 1992.
106. JOHNSON RJ, ALPERS CE, YOSHIMURA A, LOMBARDI D, PRITZL P, FLOEGE J, SCHWARTZ SM: Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension* 19:464-474, 1992.
107. BRUNNER HR: ACE inhibitors in renal disease. *Kidney Int* 42:463-479, 1992.
108. GANSEVOORT RT, SLUITER WJ, HEMMELDER MH, ZEEW DE, JONG DE: Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering: a metanalysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transpl* 10:1963-1974, 1995.
109. HOSTETTER TH, OLSON JL, RENNKE HG, VENKATACHALAM MA, BRENNER BM: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241:F85-F93, 1981.
110. LEE LK, MEYER TW, POLLOCK AS, LOVETT DH: Endothelial cell injury initiates glomerular sclerosis in the rat remnant kidney. *J Clin Invest* 96:953-964, 1995.
111. GIBBONS GH, PRATT RE, DZAU VJ: Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia. Autocrine transforming growth factor- β_1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 90:456-461, 1992.
112. RUOSLAHTI E, YAMAGUCHI Y: Proteoglycans as modulators of growth factor activities. *Cell* 64:867-869, 1991.
113. ASKARI FK, MCDONNELL WM: Molecular Medicine. Antisense-oligonucleotide therapy. *N Engl J Med* 334:316-318, 1996.
114. KHANNA A, LI B, LI P, SUTHANTHIRAN M: Transforming growth factor- β_1 : regulation with a TGF- β_1 antisense oligomer. *Kidney Int* 49 (Suppl 53):S2-S6, 1996.

RADIAÇÃO IONIZANTE E SEUS EFEITOS SOBRE O RIM

Vicente de Paulo Castro Teixeira

Nestor Schor



INTRODUÇÃO

A primeira constatação de que na natureza há elementos químicos com núcleos instáveis que podem se desintegrar espontaneamente e ser convertidos em outros elementos foi feita em 1896 pelo cientista francês Antoine Henri Becquerel (1852-1908). Ele demonstrou que sais de urânio sensibilizavam chapas fotográficas envoltas em papel preto e produziam sombras de objetos metálicos sobre elas. Àquela emissão ele chamou de radiação penetrante e sua causa foi denominada radioatividade (do latim *radius* = raio) por Marie Curie (1867-1934), uma cientista que trabalhava em seu laboratório e que muito se destacou neste campo de pesquisa. No final do ano anterior, Wilhelm Konrad von Röntgen (1845-1923) havia impressionado o mundo científico ao publicar sua descoberta de um novo tipo de raio com o qual foi possível, utilizando uma placa fotográfica, visualizar os ossos da mão de sua esposa. Tal radiação desconhecida foi designada raios X e conferiu a seu descobridor o primeiro prêmio Nobel de Física¹. Desde então, criou-se um novo campo de estudo interessado nos efeitos biológicos da radiação, constituindo-se no que hoje se conhece por Radiobiologia. Porém, essa matéria só ganhou a importância merecida após as explosões nucleares no fim da Segunda Guerra Mundial e, de forma mais recente, como consequência do amplo uso de fontes de radiação na geração de energia, na indústria e nas diversas áreas da medicina.

Entretanto, a radiação é um fenômeno ubíquo no universo desde seu aparecimento. A vida terrestre nasceu e evoluiu sob constante bombardeio de radiações, tanto aquelas originadas no espaço quanto as provenientes de substâncias radioativas do planeta. Conseqüentemente, o ser humano vive em um planeta que está sendo atingido, de forma permanente, por partículas e fótons que, dependendo do tipo e da energia, são completamente eliminados ou têm sua intensidade reduzida pelo campo magnético e atmosfera terrestre. Como mencionado, além da radiação cósmica, responsável por aproximadamente 8% da dose natural na terra, existem outras fontes que contribuem em maior escala para a carga natural de radiação a que a humanidade está submetida, sendo a mais importante os produtos resultantes da degradação do radônio², gases que estão presentes em variadas concentrações na superfície terrestre e difundidos das rochas do solo (Fig. 5.1). Alguns grupos de pessoas estão expostas a doses extras de radiação natural por habitarem nas proximidades de fontes radioativas existentes apenas em determinadas regiões geográficas como em Kerala, na Índia, e em Guarapari, no Brasil, as quais apresentam grandes quantidades de areias monazíticas, ricas em tório. Além das fontes externas de radiação, todas as criaturas são irradiadas internamente, em doses comparáveis, como consequência da incorporação de isótopos por meio do ar inspirado e da ingestão de alimentos e água. Entre eles, destacam-se o ⁴⁰K, ¹⁴C, ³H e, principalmente, alguns isótopos do ²³⁸U e ²³²Th.

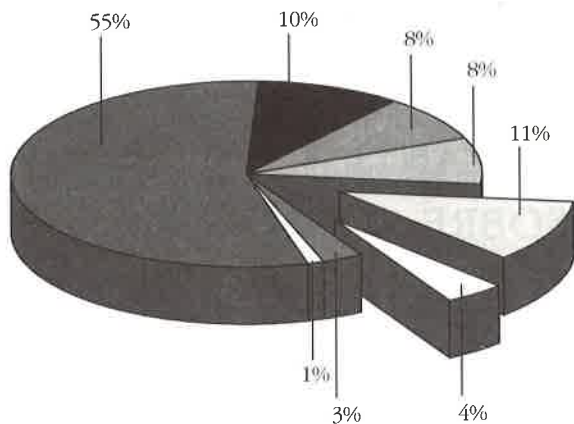


Figura 5.1 – As diversas fontes de exposição à radiação a que o ser humano está submetido e que se constitui a radiação de fundo: 55% = radônio; 10% = fontes internas; 8% = raios cósmicos; 8% = fontes terrestres; 11% = raios X (uso médico); 4% = medicina nuclear; 3% = lixo nuclear; 1% = outros (inclusive ocupacional, acidentes nucleares etc.).

RADIAÇÃO IONIZANTE E SEUS EFEITOS BIOLÓGICOS – ASPECTOS GERAIS

A radiação é uma manifestação de energia emitida por uma fonte, a qual é transmitida sob várias formas, sendo normalmente classificada em corpuscular, quando possui massa e forma feixes em alta velocidade (elétrons, prótons, nêutrons, mésons, partículas alfa e beta), e eletromagnética, quando se trata de uma forma de energia pura constituída por campos elétricos e magnéticos oscilantes, perpendiculares entre si, que se propagam no vácuo a velocidade constante de 300.000km/s, diferindo apenas no comprimento de suas ondas (ondas de rádio, ondas luminosas, raios infravermelhos, raios ultravioletas, raios X, raios gama). É considerada ionizante quando sua energia é capaz de penetrar a matéria e interagir com seus átomos e moléculas, levando ao desprendimento de alguns de seus elétrons orbitais, fenômeno conhecido como ionização. Esse fato provoca modificação do comportamento químico do meio, em decorrência dos surgimentos de pares iônicos. Quando tais alterações se processam no tecido orgânico, podem interferir no seu metabolismo e induzir inúmeras conseqüências danosas³.

Contudo, a interação entre a radiação e qualquer meio, como, por exemplo, uma célula, é, caracteristicamente, função de probabilidade, não significando, de forma necessária, que aconteça. Na eventualidade de sua ocorrência, alterações podem ou não ser produzidas. Tal interação não acontece de forma seletiva, havendo deposição aleatória de energia na célula. Não existe uma le-

ção típica para as alterações decorrentes da radiação ionizante e, dessa forma, não é possível fazer sua diferenciação entre outras lesões resultantes dos diversos tipos de agressão celular. As mudanças biológicas conseqüentes à radiação processam-se apenas após um intervalo de tempo, chamado período de latência, o qual, dependendo da dose inicial, pode-se efetuar em questão de minutos ou se estender por semanas, meses ou até mesmo anos⁴.

Como mencionado, quando a radiação ionizante interage com uma célula, são produzidas excitações e ionizações. Tais alterações podem-se processar ou nas estruturas macromoleculares como DNA, RNA, proteínas e enzimas ou no meio nos quais as organelas celulares estão imersas, constituído principalmente por moléculas de água. No primeiro caso, considera-se que houve ação direta, no segundo, ação indireta.

A absorção da radiação pela molécula de água resulta, em última análise, na formação de radicais livres e elétrons solvatados, extremamente reativos devido às suas propriedades físico-químicas⁵, os quais atuam em diversas reações, degradando biomoléculas, mediante a retirada de hidrogênio ou adição de hidroxila. Na presença de oxigênio, esses radicais podem ser convertidos em peroxirradicais, os quais, por sua vez, não permitem a recombinação para a biomolécula original, levando, por conseguinte, a um maior incremento de radicais livres no meio e aumentando o potencial lesivo. Associado a isso, o oxigênio reage, rápida e facilmente, com os elétrons solvatados, não possibilitando, também, a recombinação das biomoléculas com os elétrons (Fig. 5.2). Com essa grande facilidade de iniciar reações químicas, os radicais livres produzem efeitos lesivos devastadores, inclusive a distância, e acredita-se que sejam os fatores preponderantes na lesão celular por radiação ionizante, embora muitos outros produtos sejam formados na interação radiação-água⁶. Uma vez que a água ocupa uma parcela considerável na composição celular, a probabilidade de lesão por ação indireta é muito maior que a direta. Além disso, outros constituintes celulares, particularmente as gorduras, também podem gerar radicais livres.

Os efeitos decorrentes da ação direta da radiação ionizante, isto é, a absorção de energia por biomoléculas, tornaram-se conhecidos em grande parte por estudos *in vitro* de sua radiólise, tanto em estado seco quanto em soluções aquosas (Quadro 5.1). Em estado seco, os radicais localizados nos carbonos das proteínas são transferidos para as ligações dissulfídicas, gerando radicais aniônicos dissulfídicos reativos altamente reati-

ativação da síntese de fatores de crescimento, indução da apoptose e alterações na regulação do ciclo celular^{9,10}. A permeabilidade da membrana celular é alterada pela radiação, afetando o transporte de membrana. Fragmentação de cadeias de carboidratos, modificações na estrutura protéica e perda de atividade de enzimas já foram, igualmente, observadas após a irradiação.

EFEITOS DA RADIAÇÃO IONIZANTE SOBRE O RIM – ASPECTOS EXPERIMENTAIS, CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS

Desde o final do século XIX, a radiação transformou-se em valiosa ferramenta em diferentes campos do conhecimento. Na medicina, seu emprego está vinculado, de forma primária, aos esforços empreendidos na luta contra o câncer. Igualmente, é de grande valia em métodos diagnósticos de várias doenças e na investigação de funções e estruturas normais. As aplicações médicas dos raios X e de radioisótopos são responsáveis pela quase totalidade da porção artificial da carga de radiação artificial a que o homem está exposto, contribuindo com cerca de 15% da radiação de fundo, como é denominada a soma da radiação natural com a artificial (Fig. 5.1).

Com a utilização crescente da radiação, não tardou a verificação dos seus efeitos nocivos sobre o ser vivo. As pesquisas relacionadas aos efeitos dos raios X sobre os organismos começaram quase que simultaneamente com o advento da sua descoberta. No campo da nefrologia, especificamente, embora haja citação de nefropatia por radiação já em 1899, os primeiros relatos experimentais sobre alterações induzidas no rim pelos raios X datam de 1904, quando Baermann e Linsler¹¹, expondo rins de coelhos a este tipo de radiação, produziram albuminúria transitória sem modificação no parênquima renal, identificável ao microscópio. Em 1905, Buschke e Schmidt¹² produziram os mesmos resultados, todavia, encontraram alterações histopatológicas definidas em animais que sobreviveram mais de 40 dias após a irradiação. Schulz e Hoffmann¹³, no mesmo ano, relataram modificações precoces que se caracterizavam como hemorragia e transudação e, mais tarde, como destruição tubular e aumento do tecido intersticial.

Os relatos concernentes aos efeitos dos raios X sobre o rim em seres humanos começaram a aparecer em 1907, com o trabalho de Warthin¹⁴, sobre alterações clínicas e histológicas em pacientes com leucemia mielóide que haviam sido tratados com radioterapia e que faleceram com sinais de

intoxicação grave. Na necropsia, além de outras alterações, foi encontrada extensa lesão renal, histologicamente caracterizada como atrofia, degeneração gordurosa e aumento do tecido intersticial.

Inúmeras pesquisas e relatos de casos individuais foram realizados desde então, porém, somente na década de 50 é que se tornou estabelecida a tolerância renal humana aos raios X¹⁵ e proposta uma base para o entendimento epidemiológico e classificação clínica da nefropatia por radiação¹⁶.

A nefropatia por radiação é uma entidade clínica observada após exposição renal à radiação ionizante, geralmente, como consequência ao tratamento radioterápico de lesões malignas abdominais e doenças hematológicas¹⁷, mas também descrita após irradiação de corpo inteiro realizada previamente ao transplante de medula óssea^{18,19,20}. É necessário, para que ela se estabeleça, que o rim seja exposto a doses superiores a 23Gy ao longo de um período de mais ou menos cinco semanas, embora doses menores, em determinadas circunstâncias, como na associação com quimioterápicos, possam levar ao mesmo quadro²¹. Seu espectro clínico compreende cinco categorias: 1. nefropatia aguda por radiação; 2. nefropatia crônica por radiação; 3. hipertensão benigna; 4. hipertensão maligna tardia; e 5. proteinúria assintomática.

A nefropatia aguda por radiação geralmente se manifesta após um período latente prolongado que pode se estender de 6 a 12 meses em adultos. Em crianças ou em pacientes recebendo quimioterapia concomitante ou tratamento com altas doses de radiação, o período de latência pode sofrer redução importante, aparecendo os sintomas mais precocemente. O quadro clínico é caracterizado pelo surgimento de edema, proteinúria, hipertensão, anemia normocrômica e normocítica e outras manifestações de insuficiência renal, normalmente de gravidade moderada, com exceção daqueles casos que evoluem com hipertensão progressiva ou desenvolvem hipertensão maligna, provavelmente o fator prognóstico mais importante. Há descrição de síndrome nefrótica como manifestação inicial do quadro clínico²². Os pacientes que sobrevivem a fase aguda da doença geralmente apresentam melhora gradativa do estado geral, embora todos permaneçam com deficiência residual da função renal de maior ou menor gravidade e, freqüentemente, progridam para nefropatia crônica^{16,23,24}.

A nefropatia crônica por radiação pode surgir como processo primário sem história de pródro-mo agudo ou secundariamente em pacientes que

sobreviveram a fase aguda da doença, sendo aquela forma de melhor prognóstico. O quadro clínico é aquele de insuficiência renal, que pode evoluir para uremia franca. Embora não haja consenso em relação à quantidade da dose que pode originar esta forma de lesão, especula-se que pequenas doses de radiação podem desencadear, em indivíduos suscetíveis, perda crônica da função renal²⁵.

A hipertensão benigna pode levar de dois a cinco anos após o tratamento radioterápico para desenvolver-se e pode associar-se ao quadro de nefropatia crônica. Os sintomas e as complicações são os mesmos encontrados na síndrome hipertensiva²⁶.

Além de frequentemente associar-se com o quadro de nefropatia aguda por radiação, podendo apresentar-se até em 50% dos casos, a hipertensão maligna também se desenvolve nos casos de nefropatia crônica ou como complicação da hipertensão benigna, sendo possível transcorrer de 2 a 11 anos até tornar-se evidente²⁷.

Proteinúria isolada pode manifestar-se de forma intermitente ou persistente, algumas vezes em quantidade mínima, e sua detecção pode-se efetivar até em média 11 anos após a terapêutica radioterápica. Os pacientes geralmente apresentam testes de função renal sem anormalidades, contudo, possuem reserva renal significativamente comprometida e em eventuais situações de sobrecarga podem desenvolver insuficiência renal transitória^{16,28}.

As alterações patológicas dessa entidade clínica dependem de muitas variáveis, incluindo dose de radiação, tempo de exposição, idade do paciente, anormalidades anatômicas dos rins e utilização simultânea de agentes quimioterápicos. Numerosos estudos envolvendo diversas espécies de animais, diferentes tipos de radiação, dose e exposição variadas têm sido realizados²⁵, e, embora hajam sido detectadas variações específicas de menor monta, os achados patológicos são essencialmente semelhantes nas diversas espécies e comparáveis com quase todos os observados em seres humanos, parecendo sugerir muito mais uma resposta geral induzida pela radiação do que uma resposta espécie-específica²⁹.

Todas as estruturas renais são atingidas, embora os túbulos e os glomérulos sejam primariamente afetados. As alterações mais precoces, apesar de existirem controvérsias entre algumas pesquisas, parecem manifestar-se nas células dos túbulos contornados proximais^{30,31,32,33}, e consistem de vacuolização e gotas hialinas citoplasmáticas que podem evoluir para degeneração e descamação das células epiteliais tubulares, significativa

tortuosidade e espessamento da membrana basal, até perda completa dos túbulos³⁴.

As lesões intersticiais provavelmente refletem as mudanças ocorridas nas outras estruturas e são precocemente observadas como edema intersticial com numerosas células inflamatórias³⁵. Posteriormente, verifica-se infiltrado de células mononucleares e de fibroblastos desenvolvendo-se fibrose progressiva, uma característica desta nefropatia.

Nos glomérulos, as primeiras alterações parecem comprometer as células epiteliais e o mesângio, com degeneração e fusão focal dos podócitos e mesangiólise, respectivamente³⁴. À medida que a lesão progride, podem ser observados tumefação endotelial focal ou difusa, espessamento das alças capilares, adesão com a cápsula de Bowman e ocasionais formações de crescentes. A membrana basal apresenta-se enrugada, com tortuosidades e dividida em camadas, podendo ocorrer sua separação das células endotelial e epitelial, formando espaços subendotelial e subepitelial preenchidos com material frouxo e leve, semelhante a membrana basal, constituído de fragmentos citoplasmáticos e grânulos eletrodensos. Posteriormente, há formação de nova membrana basal ligada à membrana celular. A matriz mesangial primariamente tumefata e rarefeita progride para expansão e esclerose. Cronicamente, tais lesões podem ainda ser observadas; todavia, a maioria dos glomérulos demonstra colapso capilar e esclerose glomerular^{25,36}.

As lesões vasculares também estão presentes nesta doença. Não obstante, seu aparecimento se verifica bem mais tardiamente que as lesões anteriores^{37,38} e consiste de espessamento das camadas média e íntima, células espumosas na íntima que obliteram a luz vascular, hiperplasia e fibroplasia da camada muscular, trombose intravascular e necrose fibrinóide. Em alguns trabalhos, é importante ressaltar que as alterações vasculares não são aparentemente encontradas ou são irrelevantes quando colocadas em comparação com as tubulares e glomerulares. Com tais resultados, a hipótese clássica de que as alterações renais por irradiação seriam decorrentes de lesão estrutural difusa da vasculatura renal com obstrução dos vasos e conseqüente isquemia e degeneração tubular parece não ser totalmente pertinente²⁹, havendo evidências, contudo, que possam contribuir para a gravidade da progressão da lesão, em posterior estágio, quando se encontra fibrose perivascular³⁵.

Embora já se disponha de muitas informações sobre os aspectos patológicos desta entidade, ainda há muitas controvérsias no que concerne a sua

patogênese³⁹, haja vista que os estudos histológicos não revelaram um local único da lesão primária. Além disso, os achados são relativos e, muitas vezes, conflitantes entre os diversos estudos.

Do ponto de vista fisiológico, os efeitos prejudiciais da radiação ionizante sobre o rim já são conhecidos há longo tempo. A redução do fluxo plasmático renal e da filtração glomerular são relatos constantes em trabalhos clínicos^{16,19,26,40,41} e experimentais^{42,43,44,45,46}. Aspectos da função tubular, tais como reabsorção de solutos e capacidade de concentração urinária, também foram pesquisados e constatadas nítidas anormalidades após a irradiação^{47,48,49,50}.

Todavia, até há pouco tempo não se conhecia os efeitos da radiação diretamente sobre a hemodinâmica glomerular ou na função renal por néfron. Recente estudo experimental realizado em nosso laboratório usando as técnicas de micro-punção preencheu esta lacuna^{51,52}. Foi evidenciado nesse trabalho que, após a agressão promovida pelos raios X, seus efeitos sobre o rim são de desenvolvimento lento, gradual e progressivo. A microcirculação renal é primariamente afetada, respondendo o rim com vasoconstrição generalizada, seguindo-se depois de modificações nos padrões funcionais que conseguem, a princípio, manter a função renal estável. Posteriormente, esse equilíbrio se torna insuficiente para conservar essa estabilidade, sucedendo-se, então, o declínio progressivo da função renal. Associado a isso, o desenvolvimento mais tardio de lesões estruturais agravam seus efeitos deletérios, agravando ainda mais o quadro mórbido (Fig. 5.3). Embora, em fase inicial, possa haver uma espécie de

reajuste homeostático com normalização do funcionamento, os achados denotaram que esse fato não interferiu no avanço dos efeitos lesivos sobre a função renal.

Não obstante o caráter progressivo dos efeitos da radiação sobre o rim, os relatos não costumam evidenciar um padrão único de desenvolvimento dessa doença. Podemos pressupor, então, que essa diversidade de padrões seja decorrente dos diferentes protocolos envolvendo animais, doses, metodologia e formas de avaliação diversas. Porém, respaldado em nossos experimentos, não podemos deixar de conjecturar a possibilidade de que, antes da perda da função renal por lesão parenquimatosa, o órgão passe por períodos nos quais mecanismos funcionais adaptativos tentem contrabalançar e amenizar os danos estruturais mais tardios que, devido ao caráter aleatório do depósito de energia, podem-se manifestar de forma não uniforme nas fases mais precoces dessa entidade nosológica. As numerosas e conflitantes descrições dos achados histopatológicos relacionados com diversos padrões de função renal^{46,53,54,55} corroboram esta especulação.

Outro fato que fortalece a hipótese de dano funcional prévio à lesão estrutural é o fato de não ter sido encontrado um substrato anatômico para explicar as modificações dos parâmetros funcionais e da hemodinâmica glomerular. Em todos os grupos estudados, não foi evidenciada nenhuma lesão histológica nos vasos e nos glomérulos, assim como no interstício. Outro aspecto que foi possível demonstrar neste experimento e que se coaduna com a descrição histológica é o fato de não existir aumento da proteinúria de 24 horas nos períodos subagudo e crônico, denotando a falta de correlação entre o estado funcional e morfológico do glomérulo. Essa dissociação morfológico-funcional foi também abordada por Gang et al.²⁸ em estudo de nefropatia por irradiação.

Do ponto de vista terapêutico, não há nada específico para o manuseio dessa nefropatia, devendo ser dispensados os cuidados habituais utilizados em qualquer outra doença renal de origem diversa, dependendo do quadro clínico manifesto. Recentemente, foram publicadas pesquisas que se revelaram promissoras no que concerne à prevenção ou retardamento dos efeitos da radiação sobre o rim. Em uma delas, os pesquisadores, fazendo uso de longa duração da hidroclorotiazida e enalapril, constataram que, embora ambos reduzissem a pressão sanguínea, apenas o inibidor da enzima de conversão melhorava a lesão renal promovida pela radiação, principalmente com relação à proteinúria e ao aspecto histopatológico⁵⁶. Resultado semelhante foi obtido em

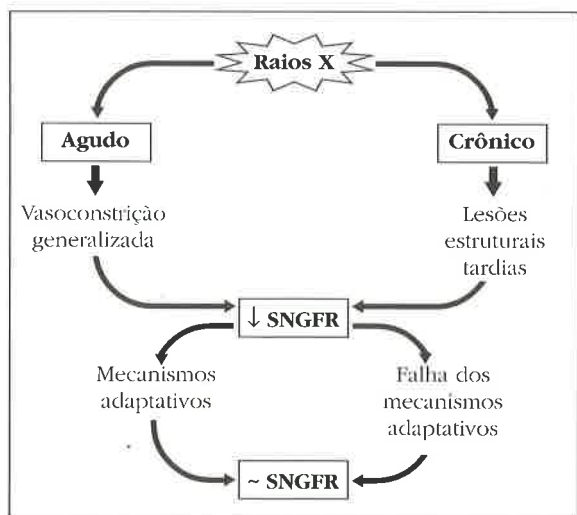


Figura 5.3 – Efeitos dos raios X sobre a hemodinâmica glomerular e taxa de filtração glomerular.

outro estudo, dessa vez empregando o captopril: a função renal foi preservada, a proteinúria reduzida e houve aumento da sobrevivência em relação ao controle. O grupo responsável aventa a possibilidade de sua aplicabilidade clínica direta no manuseio da insuficiência renal decorrente do transplante de medula óssea⁵⁷. Outros trabalhos demonstraram que a administração crônica de pequena dose de dexametasona, isoladamente ou em associação com inibidor da enzima conversora, pode adiar o aparecimento da nefropatia por radiação^{58,59}. Uma nova classe de droga, os antagonistas dos receptores AT₁ da angiotensina II, também tem se revelado promissora na prevenção da nefropatia por radiação, mostrando possivelmente até maior eficácia que o captopril⁶⁰.

De qualquer maneira, na eventualidade de o rim se encontrar dentro do campo de irradiação em um regime radioterapêutico, devem ser tomadas medidas, como, por exemplo, hiperfracionamento da dose, que aumenta a tolerância à radiação, atenuando, dessa forma, seus efeitos prejudiciais tardios. Uma vez que em várias situações existe a necessidade de associação com quimioterápicos, o que sensibiliza mais ainda o rim a possíveis lesões por radiação, certos cuidados especiais, principalmente a monitorização freqüente da função renal, são indispensáveis no intuito de detectar precocemente os distúrbios funcionais e instituir, a tempo, as providências cabíveis⁶¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- HEILBRON JL, BYNUM WF: Eighteen ninety five and all that. *Nature* 373:11-14, 1995.
- BOWIE C, BOWIE SHU: Radon and health. *Lancet* 337:409-413, 1991.
- BRESCIANI F, AURICCHIO F, FIORE C: Effects of X-rays on movements of sodium in human erythrocytes. *Radiat Res* 21:394-412, 1964.
- TRAVIS EL: Basic biologic interactions of radiation, in: *Primer of Medical Radiobiology*, Chicago, Year book Medical Publishers, 1975, pp 23-46.
- FRIDOVICH I: The biology of oxygen radicals. *Science* 201:875-880, 1978.
- JONES JB, CRAMER HM, INCH WR, LAMPE HB: Radioprotective effect of the radical scavenging enzymes. *J Otolaryngol* 19:299-306, 1990.
- SAVAGE JRK: The production of chromosome structural changes by radiation. *Experientia* 45:52-58, 1989.
- HAGEN U: Biochemical aspects of radiation biology. *Experientia* 45:7-11, 1989.
- LICHTER AS, LAWRENCE TS: Recent advances in radiation oncology. *N Engl J Med* 332:371-379, 1995.
- WANG J, ROBBINS ME: Radiation induced alteration in rat mesangial cell transforming growth factor- β and expression of the genes associated with the extracellular matrix. *Radiat Res* 146:561-568, 1996.
- BAERMANN G, LINSER P: Über die lokale und allgemeine Wirkung der Röntgenstrahlen. *München Med Wochenschr* 23:996-999, 1904.
- BUSCHKE A, SCHMIDT HE: Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf Drüsen. *Dtsch Med Wochenschr* 13:495-498, 1905.
- SCHULZ A, HOFMANN B: Zur Wirkungsweise der Röntgenstrahlen. *Dtsch Zt Chir* 79:350, 1905.
- WARTHIN AS: Changes produced in kidney by röntgen irradiation. *Am J Med Sci* 133:737-746, 1907.
- KUNKLER PB, FARR RF, LUXTON RW: The limit of renal tolerance to X-rays: an investigation into renal damage occurring following the treatment of tumours of the testis by abdominal baths. *Br J Radiol* 25:190-200, 1952.
- LUXTON RW: Radiation nephritis. *Q J Med* 22:215-242, 1953.
- REDD JR BL: Radiation nephritis: review, case report and animal study. *Am J Roentgenol* 83:88-106, 1960.
- ANTIGNAC C, GUBLER MC, LEVERGER G, BROYER M, HABIB R: Delayed renal failure with extensive mesangiolysis following bone marrow transplantation. *Kidney Int* 35:1336-1344, 1989.
- GUINAN EC, TARBEL NJ, NIEMEYER CM, SALAN SE, WEINSTEIN IJ: Intravascular hemolysis and renal insufficiency after bone marrow transplantation. *Blood* 72:451-455, 1988.
- STEELE BT, LIRENMAN DS: Acute radiation nephritis and the hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 11:272-274, 1979.
- JACOBS P, SEALY R, KAHN L: Radiotherapy, chemotherapy and the kidneys. *S Afr Med J* 49:384-385, 1975.
- JENNETE JC, ORDÓÑEZ NG: Radiation nephritis causing nephrotic syndrome. *Urology* 22:631-634, 1983.
- KAPUR S, CHANDRA R, ANTONOVYCH T: Acute radiation nephritis: light and electron microscopic observations. *Arch Pathol Lab Med* 101:469-473, 1977.
- PALESTRO C, FINEMAN D, GOLDSMITH SJ: Acute radiation nephritis: its evolution on sequential bone imaging. *Clin Nucl Med* 13:789-791, 1988.
- CROSSON JT, KEANE WF, ANDERSON WR: Radiation nephropathy, in: *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations*, edited by CC Tisher, BM Brenner, J.B. Lippincott, Philadelphia, 1989, pp 866-876.
- BLOOMFIELD DK, SCHNEIDER DH, VERTES V: Renin and angiotensin II studies in malignant hypertension after X-irradiation for seminoma. *Ann Intern Med* 68:146-151, 1968.
- SHAPIRO AP, CAVALLO T, COOPER W, LAPENAS D, BRON K, BERG G: Hypertension in radiation nephritis. *Arch Intern Med* 137:848-851, 1977.
- GANG NF, SAROPHIM ME, MADRAZO A, CHURG J: Radiation nephritis: chemical, functional and morphologic correlates of the glomerular basement membrane. *Am J Pathol* 72:141-146, 1973.
- ROBBINS MEC, WOOLRIDGE MJA, JAENKE RS, WHITEHOUSE E, GOLDING SJ, REZVANI M, HOPEWELL JW: A morphological study of radiation nephropathy in the pig. *Radiat Res* 126:317-327, 1991.
- MICHALOWSKI A, CULLEN BM, BURGINS J, ROGERS MA: Development of structural renal damage and its quantitation. *Br J Cancer (Suppl VII)* 53:295-297, 1986.
- MOSTOFI FK, PANI KC, ERICSSON J: Effects of irradiation on canine kidney. *Am J Pathol* 44:707-725, 1964.
- WITHERS HR, MASON KA, THAMES Jr HD: Late radiation response of kidney assayed by tubule-cell survival. *Br J Radiol* 59:587-595, 1986.
- SHIMASAKI H, PRIVETT OS, KEANE WF: Degenerative and age-related changes in the X-irradiated kidney of the rat. *Radiat Res* 74:393-404, 1978.
- MADRAZO A, SUZUKI Y, CHURG J: Radiation nephritis: acute changes following high doses of radiation. *Am J Pathol* 54:507-527, 1969.
- HOOPES PJ, GILLETTE EL, BENJAMIN SA: The pathogenesis of radiation nephropathy in the dog. *Radiat Res* 104:406-419, 1985.

36. MADRAZO A, SUZUKI Y, CHURG J: Radiation nephritis chronic changes after high doses of radiation. *Am J Pathol* 61:37-56, 1970.
37. MADRAZO AA, CHURG J: Radiation nephritis: chronic changes following moderate doses of radiation. *Lab Invest* 34:283-290, 1976.
38. ROBBINS MEC, CAMPLING D, REZVANI M, GOLDING SJ, HOPEWELL JW: Radiation nephropathy in mature pigs following the irradiation of both kidneys. *Int J Radiat Biol* 56:83-98, 1989.
39. WILLIAMS MV: The cellular basis of renal injury by radiation. *Br J Cancer* (Suppl. VII), 53:257-264, 1986.
40. KEANE WF, CROSSON JT, STALEY NA, ANDERSON WR, SHAPIRO FL: Radiation-induced renal disease: a clinicopathologic study. *Am J Med* 60:127-137, 1976.
41. MOHR B, ENDERT G, KEINERT K, SCHUMANN E, KOBER V: Die radiogene Nephritis im Zusammenhang mit der Splenektomie und Milzbestrahlung. *Strahlenther Onkol* 151:417-422, 1976.
42. EISENBRANDT DL, PHEMISTER RD: Radiation injury in the neonatal canine kidney: I. Pathogenesis. *Lab Invest* 37:437-446, 1977.
43. GUP AK, SCHLEGEL JU, CALDWELL T, SCHLOSSER J: Effects of irradiation on renal function. *J Urol* 97:36-39, 1967.
44. HARTMANN FW, BOLLIGER A, DOUB HP: Functional studies throughout the course of röntgen-ray nephritis in dogs. *JAMA* 88:139-145, 1927.
45. MAHLER PA, OBERLEY TD, YATVIN MB: Histologic examination of the influence of dietary protein on rat radiation nephropathy. *Radiat Res* 89:546-558, 1982.
46. MENDELSON ML, CACERES E: Effects of X-ray to kidney on renal function of the dog. *Am J Physiol* 173:351-354, 1953.
47. CHAUSER BM, HUDSON FR, LAW MP: Renal function in the rat following irradiation. *Radiat Res* 67:86-97, 1976.
48. BUERKERT J, DOYLE J, EWALD W: Effects of local irradiation on the excretion of sodium and water by the canine kidney. *Radiat Res* 66:346-362, 1976.
49. COBURN JW, RUBINI ME, KLEEMAN CR: Renal concentrating defect in canine radiation nephritis. *J Lab Clin Med* 67:209-223, 1966.
50. PHILLIPS TL, ROSS G: A quantitative technique for measuring renal damage after irradiation. *Radiology* 109:457-462, 1973.
51. TEIXEIRA VPC, BOIM MA, SEGRETO HRC, SCHOR N: Acute, subacute and chronic x-rays effects on glomerular hemodynamics in rats. *Ren Fail* 16:457-470, 1994.
52. TEIXEIRA VPC, SEGRETO, HRC, SCHOR N: Rim e radiação. *J Bras Nefrol* 14:145-148, 1992.
53. AVIOLI IV, LAZOR MZ, COTLOVE E, BRACE KC, ANDREWS JR: Early effects of radiation on renal function in man. *Am J Med* 34:329-337, 1963.
54. ROBBINS MEC, BYWATERS T, REZVANI M, GOLDING SJ, HOPEWELL JW: Residual radiation-induced damage to the kidney of the pig as assayed by retreatment. *Int J Radiat Biol* 60:917-928, 1991.
55. SMITH LH, BOSS WR: Effects of X-irradiation on renal function of rats. *Am J Physiol* 188:367-370, 1957.
56. JUNCOS LI, CARRASCO-DUENAS S, CORNEJO JC, BROGLIA CA, CEJAS H: Long-term enalapril and hydrochlorothiazide in radiation nephritis. *Nephron* 64:249-255, 1993.
57. MOULDER JE, COHEN EP, FISH BL, HILL P: Prophylaxis of bone marrow transplant nephropathy with captopril, an inhibitor of angiotensin-converting enzyme. *Radiat Res* 136:404-407, 1993.
58. GERACI JP, MARIANO MS, JACKSON KL: Amelioration of radiation nephropathy in rats by dexamethasone treatment after irradiation. *Radiat Res* 134:86-93, 1993.
59. GERACI JP, SUN M-C, MARIANO MS: Amelioration of radiation nephropathy in rats by postirradiation treatment with dexamethasone and/or captopril. *Radiat Res* 143:58-68, 1995.
60. MOULDER JE, FISH BL, COHEN EP, BONSI SM: Angiotensin II receptor antagonists in the prevention of radiation nephropathy. *Radiat Res* 146:106-110, 1996.
61. TEIXEIRA VPC, SEGRETO HRC, SCHOR N: Nefropatia por radiação. *Rev Port Nefrol Hipertens* 7:125-131, 1993.

O AMBIENTE PERINATAL: REPERCUSSÃO SOBRE A PROLE

Alexandre Alves da Silva
Joel Cláudio Heimann



INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é consequência da interação entre mecanismos genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais, vem sendo dada importância àqueles que ocorrem no período perinatal, naquilo que diz respeito às repercussões sobre variáveis estudadas na vida adulta. O objetivo deste capítulo é apresentar e discutir os efeitos destes fatores perinatais sobre o sistema cardiovascular e renal da prole na idade adulta.

Recentemente, um artigo publicado na revista "Hypertension" por Abraham e Hana Aviv¹ chamou-nos a atenção para uma hipótese muito interessante. Esta hipótese relaciona fatores hereditários e ambientais perinatais ao desenvolvimento de diversas doenças, entre as quais a hipertensão arterial. O conteúdo deste artigo será discutido no decorrer deste capítulo.

A genética da hipertensão primária humana ainda é pouco conhecida. Uma caracterização fenotípica acurada é a parte central para a identificação do genótipo de qualquer doença hereditária. Sendo a hipertensão resultante de uma alteração epigenética complexa (epigênese significa interações genes-genes e genes-ambiente) com expressão fenotípica pobre, seu estudo torna-se muito difícil. Além disso, a pesquisa por genes responsáveis pelas doenças hereditárias baseia-se em premissa fundamental de que os genes são defeituosos, ou seja, codificam proteínas não-funcionais, que pouco servem para o funcionamento perfeito das células e do organismo¹.

Embora esse paradigma tenha guiado com sucesso vários pesquisadores no estudo de doenças monogênicas, também é plausível imaginar que nem todos os genes envolvidos diretamente

na fisiopatologia da hipertensão estejam anormais, podendo apenas ser um reflexo de rearranjos de redes genéticas estimulados por fatores ambientais, contribuindo assim para a expressão de diferentes fenótipos em estados de saúde ou de doenças.

PATOLOGIA GENÉTICA COM APARECIMENTO DA EXPRESSÃO FENOTÍPICA SOMENTE NO ADULTO: UM CONTRA-SENSO?

Uma vez estabelecido que a hipertensão tem uma base genética, seria interessante perguntar porque, na maioria dos indivíduos, seu desenvolvimento só ocorre a partir dos 40 anos, o que também acontece em outras doenças como, por exemplo, o *Diabetes mellitus* não insulino-dependente. Havendo predisposição genética, por que certas doenças se estabelecem tardiamente e não nos primeiros anos de vida?

Uma hipótese seria que o iniciador destes processos, que levariam ao desenvolvimento de doenças na idade adulta, deve ser como um relógio biológico ou "estopins" de diferentes comprimentos e, talvez, apresentando diferentes taxas de "combustão".

Os telômeros, parte final dos cromossomos, possuem as características destes supostos "estopins", sendo seu comprimento estabelecido ainda no útero, enquanto a taxa de "combustão" pode ser modulada pelo desenvolvimento individual, programando assim o tempo de vida, tanto da célula quanto do organismo como um todo.

Em humanos e outros mamíferos, os telômeros são seqüências de bases (TTAGGG) em séries

repetidas e cujas funções ainda não são totalmente entendidas, mas estariam envolvidas na estabilização da parte final dos cromossomos e como proteção para os genes localizados nas regiões subteloméricas, vitais para o funcionamento celular^{2,3}.

Devido à inabilidade da enzima DNA polimerase em realizar duplicação completa das extremidades dos cromossomos, os telômeros sofrem um encurtamento como consequência das repetidas divisões celulares. Em cultura de tecidos, a maioria das células de mamíferos param de se replicar após um número específico de divisões celulares. Este estado é chamado de senescência celular e geralmente ocorre quando o comprimento médio do telômero alcança um valor crítico. O comprimento do telômero, então, deve ser o preditor do potencial replicativo de uma célula, *in vitro*. O telômero seria, portanto, um relógio mitótico, regulando o tempo de vida celular⁴.

Em humanos, por exemplo, o comprimento médio do telômero de um linfócito diminui linearmente em aproximadamente 40 pares de bases (bp) por ano⁵. Vale a pena notar, entretanto, que a longevidade de uma célula e de um organismo como um todo depende de inúmeros fatores, e o comprimento dos telômeros pode variar, não só entre diferentes tipos de células, mas também entre cromossomos. O desgaste do telômero pode, portanto, afetar a função de uma parte dos cromossomos bem antes de se atingir o ponto crítico do comprimento médio do telômero e a capacidade replicativa estar danificada.

Dado que os telômeros se encurtam em função do número de divisões celulares, existem mecanismos anormais e normais que preservam o comprimento do telômero em tecidos com rápido crescimento. Um destes mecanismos é a adição de novas séries repetidas das bases teloméricas ao final do cromossomo, realizado por uma enzima, a DNA polimerase dependente de RNA, conhecida como telomerase⁶. A maioria dos tumores malignos expressa atividade da telomerase. Células imortalizadas freqüentemente exibem atividade de telomerase em combinação com a estabilização do comprimento dos telômeros⁷.

Uma vez que o desenvolvimento intra-uterino é associado a crescimento extremamente rápido, não é de se surpreender que a maioria dos tecidos fetais apresentem intensa atividade de telomerase. Esta atividade estaria diminuída nas células somáticas da maioria dos órgãos humanos e em camundongos durante a vida extra-uterina⁸. Após o nascimento, portanto, o principal determinante do comprimento do telômero é a história de replicação de um tecido qualquer. É interessante notar que, em camundongos adultos, os

rins apresentam comprimento telomérico relativamente menor, comparado à maioria dos outros órgãos. Infelizmente, não há informações até o momento sobre o comprimento do telômero e o potencial replicativo das células renais humanas e quais tipos de células renais (células epiteliais tubulares, mesangiais, intersticiais etc.) sejam as determinantes por telômeros mais curtos em rins de camundongos adultos.

Embora o comprimento do telômero encurte com a idade, há grande variação entre pessoas da mesma idade, exceto para os indivíduos muito velhos, cujo comprimento dos telômeros tendem a ser parecidos⁹. Esta grande dispersão no comprimento dos telômeros na população em geral deve resultar de: 1. diferentes taxas de desgaste do telômero com a idade; 2. variações no comprimento do telômero ao nascer e subsequente taxa de desgaste constante em função da idade; e 3. ambas as alternativas. A semelhança no comprimento médio dos telômeros entre os mais velhos sugere que pessoas com grande longevidade representam uma parte selecionada da população.

TELÔMEROS, PESO AO NASCIMENTO E HIPERTENSÃO NA IDADE ADULTA

A altura e o peso em humanos adultos são determinados por fatores genéticos, ainda que haja pouca correlação entre peso ao nascimento e altura e peso quando adulto¹⁰. Apenas após o primeiro ano de vida, a altura e o peso da criança realmente apresentam correlação positiva com sua altura e peso na idade adulta¹⁰. Portanto, crianças com baixo peso ao nascer atingem seu tamanho determinado geneticamente devido à acelerada taxa de crescimento durante o primeiro ano de vida. Enquanto o peso ao nascimento não tem correlação com o peso e a altura quando adulto, diversos estudos verificaram uma correlação inversa entre baixo peso ao nascimento e níveis de pressão arterial na infância e na idade adulta e com número de mortes por doença isquêmica¹¹⁻¹⁷. Crianças com baixo peso ao nascer apresentam crescimento acelerado no primeiro ano de vida. Este crescimento acelerado provoca desgaste nos telômeros, resultando no aparecimento de algumas doenças. Alguns outros trabalhos, no entanto, não encontraram essa correlação inversa entre o peso ao nascimento e a pressão arterial^{18,19}. Seria então possível que o crescimento acelerado após o nascimento seja o precursor da hipertensão primária?

Duas hipóteses interessantes focalizam o crescimento dos rins no contexto do crescimento e desenvolvimento do organismo como resposta a

esta questão. A idéia central das duas hipóteses seria que há desproporcionalidade entre o crescimento renal e do corpo. O papel fundamental dos rins na hipertensão primária já está estabelecido e vários trabalhos demonstram sua importância no desenvolvimento da hipertensão²⁰.

Mackenzie e Brenner²¹ e Brenner e Chertono²² propuseram que os rins de recém-nascidos, que apresentaram baixo peso ao nascer, têm número reduzido de néfrons ao nascer, resultando em filtração glomerular diminuída ao nascer e mantida durante o crescimento, dando início a um ciclo repetido de retenção de sódio, elevação da pressão arterial e em, casos extremos, perda acelerada de néfrons com a idade, resultando em nefrosclerose hipertensiva na vida adulta.

Uma visão similar é proposta por Weder e Schork²³, que propõem ser a hipertensão primária um fenômeno recente na evolução humana, refletindo a inabilidade do sistema renal em se manter passo a passo com o rápido ganho de massa corpórea dos humanos modernos. Em resumo, Mackenzie e Brenner²¹ e Brenner e Chertono²² sugerem que, na hipertensão primária, os rins são pequenos demais, enquanto Weder e Schork²³ propõem que a massa corpórea é muito grande.

Em seres humanos, a massa renal aumenta exponencialmente durante a segunda metade da gestação e a nefrogênese está virtualmente terminada até o nascimento²⁴. Durante este período, a filtração glomerular correlaciona-se positivamente com a idade gestacional mas também com a massa renal e corpórea. A proporção entre as massas renal e corpórea continua mantida após o nascimento. As hipóteses acima propõem que em indivíduos suscetíveis à hipertensão, tais como crianças com baixo peso ao nascer, o crescimento renal não acompanharia o crescimento do corpo durante o período pós-natal, resultando em desproporcionalidade entre as massas renal e corpórea.

O que estaria limitando o crescimento renal comparado ao crescimento corpóreo na vida extra-uterina?

Primeiro, a perda de um rim durante a vida intra-uterina resulta em total compensação pelo crescimento do rim remanescente²⁵. Segundo, o crescimento compensatório renal no útero e talvez pouco tempo após o nascimento é primariamente hiperplástico (aumento no número de células) comparado com o crescimento hipertrófico (aumento na massa, tamanho celular) que ocorre nos rins de adultos²⁵.

Seria razoável assumir que os rins de crianças que apresentaram baixo peso ao nascer, na tentativa de acompanhar o crescimento corpóreo ace-

lerado durante os primeiros 12 meses de vida extra-uterina, apresentam crescimento hiperplástico e/ou hipertrófico. Entretanto, o crescimento hipertrófico não deve ser suficiente para se atingir o crescimento necessário, fazendo-se necessário o crescimento hiperplástico que poderia servir para ajustar o crescimento renal ao crescimento somático corpóreo, mas a um alto custo. Uma vez que a atividade telomerásica das células somáticas está suprimida após o nascimento⁸, o crescimento hiperplástico renal processaria-se levando ao encurtamento do comprimento dos telômeros, até atingir um comprimento crítico dos telômeros de uma subpopulação de células, que poderia ser vital para uma função renal perfeita. Pode ainda comprometer genes situados próximos aos telômeros e cuja função poderia ser importante no controle da pressão arterial, realizado principalmente pelos mecanismos de regulação da excreção de sódio.

Neste contexto, não somente a hipertensão mas também a sensibilidade a sal seriam fenômenos idade-dependentes²⁶. Seguindo esse raciocínio, o crescimento renal em crianças com baixo peso ao nascer, na tentativa de se igualar ao crescimento sistêmico corpóreo, provocaria um envelhecimento precoce das células renais, manifestado por maior sensibilidade a sal e hipertensão primária.

Pelo exposto, hipertensão parece depender do peso ao nascimento. No entanto, não deve ser esquecido que também há influência genética na etiopatologia da hipertensão arterial.

CAUSAS E EFEITOS DO BAIXO PESO AO NASCIMENTO

Existem duas principais hipóteses para explicar a questão do baixo peso ao nascimento, embora não sejam as únicas. Uma focalizada sobre a nutrição materna^{27,28}, enquanto a outra focalizada sobre a enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase²⁹.

Má nutrição materna que possa prejudicar a nutrição fetal pode causar baixo peso ao nascer e, ao mesmo tempo, reajustar a pressão arterial para níveis mais altos³⁰. Esse rearranjo para níveis mais altos pode ocorrer devido a retardamento da nefrogênese renal. Entretanto, estudos que procuraram comprovar essa idéia foram realizados em roedores cujas mães foram submetidas a dietas com conteúdo protéico muito baixo. Mas há diferença entre a nefrogênese em roedores e humanos. Em roedores, a nefrogênese continua após o nascimento e só se completa nas primeiras semanas de vida, enquanto em humanos a nefrogênese já está completa antes do nascimento.

A enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase converte cortisol em seus metabólitos inativos²⁹. Na placenta, esta enzima protege o feto dos altos níveis de cortisol da circulação materna. O mau funcionamento desta enzima na placenta submete o feto a um ambiente com elevada concentração de glicocorticóides. Várias são as repercussões sobre o feto deste excesso de glicocorticóides. Uma delas é o retardo no crescimento fetal²⁹, cujas possíveis conseqüências já foram objeto de comentários anteriormente.

Outros fatores também parecem estar associados ao baixo peso do nascimento, por exemplo: hábito materno de fumar³¹, nível socioeconômico muito baixo^{32,33}, deficiência de ferro e anemia materna³⁴, intolerância a glicose³⁵, hipertensão arterial materna³⁶ etc.

A NUTRIÇÃO E SUA REPERCUSSÃO SOBRE O CRESCIMENTO FETAL E A PRESSÃO ARTERIAL

Durante a vida intra-uterina, os tecidos corpóreos crescem durante períodos de rápida divisão celular, chamados de períodos "críticos"³⁷. O crescimento depende de nutrientes e oxigênio e, quando não há suprimento adequado destes, a principal adaptação fetal é diminuir sua taxa de divisão celular, especialmente nos tecidos em períodos "críticos". Esta diminuição na taxa de divisão celular, devido a má nutrição, pode ser causada tanto por efeito direto como por alterações na concentração de fatores de crescimento e hormônios.

Em animais, mostrou-se que mesmo breves períodos de má nutrição durante momentos "críticos" podem reduzir permanentemente o número de células em determinado órgão³⁷. Este é um dos mecanismos pelo qual a má nutrição durante o período fetal pode causar alterações permanentes em órgãos e tecidos. Outra conseqüência da má nutrição seria a modificação na distribuição dos diferentes tipos de células, nos padrões de secreção hormonal, nas atividades metabólicas e na estrutura dos órgãos³⁷. Recentes descobertas em humanos sugerem que estes efeitos se traduzem em doenças cardiovasculares na vida adulta, o que talvez não seja muito surpreendente, já que numerosos trabalhos em animais demonstram que má nutrição *in utero* pode levar a mudanças na pressão arterial, metabolismo de colesterol, responsividade da insulina à glicose e em muitos outros parâmetros metabólicos, endócrinos e imunológicos³⁸.

Os primeiros estudos epidemiológicos que apontaram para uma possível importância da programação intra-uterina da doença coronariana fo-

ram baseados em análises de homens e mulheres acima de 40 anos, cujas medidas corpóreas ao nascimento tinham sido registradas³⁹. Este estudo mostrou que há relação entre peso ao nascimento e pressão arterial, quanto menor a razão peso ao nascimento/peso da placenta, maior a pressão arterial na vida adulta. Como vimos anteriormente, outros estudos epidemiológicos posteriores também encontraram correlação entre o baixo peso ao nascimento e os níveis elevados de pressão arterial na infância e na idade adulta e maior número de mortes por complicações cardiovasculares¹¹⁻¹⁷. Uma interpretação desses resultados seria que o baixo peso ao nascimento estaria relacionado com níveis pressóricos discretamente elevados. Este incremento pressórico seria tão discreto a ponto de não ser detectado pelos métodos habituais de medida. Este aumento precoce e indetectável da pressão sofreria amplificação ao longo da vida, resultando em níveis pressóricos significativamente elevados na vida adulta. A existência de mecanismos de iniciação e amplificação na hipertensão primária foi primeiro proposto por Folkow⁴⁰. Ele concluiu que, se havia um mecanismo de iniciação na hipertensão primária, seria difícil de ser detectado, porque ocorreria muito antes da manifestação clínica da hipertensão. Law⁴¹ acredita que este mecanismo de iniciação seja desencadeado por uma nutrição subótima *in utero*, o que seria consistente tanto com a teoria de Folkow⁴⁰ quanto com os dados epidemiológicos⁴².

A iniciação seria devido a um aumento na atividade de trofinas e mitógenos, como hormônio de crescimento, insulina, cortisol, catecolaminas e angiotensina II⁴³.

O tratamento de ratas grávidas com dexametasona leva a um persistente aumento na pressão arterial da prole, que pode ser prevenido aumentando o acesso do feto à enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase⁴⁴ (cuja função foi descrita previamente neste capítulo). Em ratos, a atividade desta enzima na placenta está diminuída quando a relação entre a massa da placenta e a dos recém-nascidos é alta. Em humanos, esta relação elevada entre massa da placenta e do recém-nascido relaciona-se com hipertensão arterial na fase adulta.

O SAL COMO VILÃO

Dentre os fatores ambientais associados à hipertensão, salientam-se os fatores nutricionais. O sal na dieta é o fator nutricional mais estudado. O consumo de sal em diferentes populações correlaciona-se com a prevalência de hipertensão⁴⁵. Em muitas sociedades primitivas, o consumo de sal é muito baixo e a prevalência de hipertensão

arterial nestas populações, próxima de zero. Além disso, a pressão arterial não aumenta com a idade, permanecendo a mesma durante toda a vida. Em sociedades industrializadas que possuem consumo de sal entre 4 e 20g/dia, a pressão arterial aumenta com a idade, assim como a incidência de hipertensão e de complicações cardiovasculares⁴⁶⁻⁴⁸.

Dando seqüência a uma linha de pesquisa em desenvolvimento em nosso laboratório há vários anos⁴⁹⁻⁵³, estamos estudando os efeitos da sobrecarga de cloreto de sódio na dieta durante a gestação de ratas Wistar e sua repercussão sobre a pressão arterial materna e sobre vários outros parâmetros analisados na prole quando adulta (3 meses de idade), tais como as massas renal e miocárdica, o fluxo sanguíneo renal, o peso corpóreo e a pressão arterial. Nossos resultados preliminares indicam que a prole de ratas que receberam dieta com sobrecarga de sal apresentou menor massa renal, comparada à prole de ratas que receberam dieta normal em sal.

O efeito do excesso de sal na dieta como possível iniciador da hipertensão no período perinatal continua pouco conhecido.

O consumo de sal durante a gestação poderia influenciar a determinação dos níveis pressóricos dos filhos? Diversos trabalhos dedicaram-se a responder esta questão, procurando encontrar uma relação entre a quantidade de sal ingerida pela mãe durante a gestação e seus efeitos na determinação dos níveis pressóricos da prole⁵⁴⁻⁵⁹.

Grollman e Grollman⁶⁰ demonstraram que a exposição a um excesso de sódio na dieta durante a gestação em ratas normotensas aumentava a pressão arterial da ninhada. Schachter et al.⁶¹ observaram maiores níveis de pressão arterial e fluido extracelular em crianças, aos 6 meses de idade, nascidas de mães que consumiam dieta rica em sal, comparado a crianças cujas mães consumiam dieta com conteúdo normal de sal. Karr-Dullien e Bloomquist⁶², trabalhando com ratos SHR, verificaram que uma sobrecarga salina durante a gestação e a amamentação afeta os processos de regulação da pressão arterial na prole. Estes animais, quando adultos, ao serem submetidos a uma dieta com conteúdo elevado de sódio, elevaram mais a pressão arterial do que animais do grupo controle.

Alguns trabalhos, no entanto, não conseguiram encontrar correlação entre o consumo de sal durante a gestação e maiores níveis pressórico nos filhos⁵⁵⁻⁵⁷. Myers et al.⁵⁷ expuseram ratas Munich-Wistar e Sprague-Dawley a dietas normo e hipersódicas durante a gestação, alimentando as mães e a ninhada após o nascimento com dieta

normossódica. A ninhada foi exposta a uma sobrecarga salina aguda aos 2, 6 ou 12 meses de idade. A resposta pressórica e natriurética à sobrecarga salina aguda não diferiu entre os animais submetidos a dieta normo e hipersódica no período perinatal.

RECOMENDAÇÕES

Com base nas evidências citadas, uma nutrição adequada durante a gestação para evitar desnutrição materna, associada a restrição salina no período perinatal, pode contribuir para a redução da incidência de hipertensão, de mortes por complicações cardiovasculares e da sensibilidade a sal na idade adulta. Mellanby⁶³ escreveu há 65 anos: "Uma nutrição materna sadia é de vital importância para o desenvolvimento do recém-nascido. Essa nutrição sadia deve ser estabelecida o mais cedo possível, isto é, logo após o nascimento, ou até mesmo durante a vida intra-uterina, de uma criança do sexo feminino que virá a ser mãe no futuro".

RESUMO

Vários trabalhos têm procurado associar uma predisposição genética do indivíduo e fatores ambientais, incluindo os perinatais, como causa da hipertensão arterial.

O telômero, parte final dos cromossomos, é responsável pela estabilização das extremidades dos cromossomos e também como agente protetor dos genes localizados próximos a estas regiões. Durante o processo de duplicação celular, os telômeros sofrem desgaste e encurtamento no seu comprimento devido à inabilidade da enzima DNA polimerase em realizar a duplicação das partes finais dos cromossomos. Decorrente deste desgaste, o telômero atinge um encurtamento crítico, impossibilitando a célula de realizar novas divisões celulares. Podemos considerá-lo, portanto, como um relógio biológico celular.

Em crianças que passam por um rápido crescimento no primeiro ano de vida, comum naquelas que apresentam baixo peso ao nascer, os telômeros desgastam-se rapidamente, levando ao "envelhecimento" precoce de alguns órgãos, acarretando o desenvolvimento de doenças como hipertensão e diabetes não-insulino-dependente na idade adulta.

Duas teorias têm explicado as causas do baixo peso ao nascimento e conseqüente predisposição para a hipertensão: 1. a nutrição materna; e 2. defeito na enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase placentária. Má nutrição fetal poderia levar

ao retardo do desenvolvimento do feto, prejudicando a formação ou a maturação de tecidos e órgãos. A enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase na placenta transforma o cortisol materno em metabólitos inativos, impedindo sua ação sobre o feto, no qual altos níveis de cortisol provocam retardo no desenvolvimento fetal e alterações nos receptores fetais de glicocorticóides etc.

Além do baixo peso ao nascimento, alguns fatores nutricionais podem agir no período perinatal, com repercussões que se manifestam na idade adulta. Entre estes, o sal é o que tem sido mais estudado. Muitos trabalhos em animais têm demonstrado que a alta ingestão materna de sal, ou do próprio animal após o desmame, pode elevar os níveis de pressão arterial.

Dieta materna adequada e restrição salina perinatal parecem ser a melhor forma de minimizar precocemente a incidência de hipertensão e mortes por complicações cardiovasculares na vida adulta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AVIV A, AVIV H: Reflections on telomeres, growth, aging and essential hypertension. *Hypertension* 29:1067-1072, 1997.
2. MARTIN GM: Genetic modulation of telomeric terminal restriction fragment length: relevance for clonal aging and late-life disease. *Am J Hum Genet* 55:866-869, 1994.
3. BROCCOLI D, COOKE H: Aging, healing and the metabolism of telomeres. *Am J Hum Genet* 52:657-660, 1993.
4. HARLEY CB: Telomere loss: mitotic clock or genetic time bomb? *Mutat Res* 256:271-282, 1991.
5. HASTIE ND, DEMPSTER M, DUNLOP MG, THOMPSON AM, GREEN DK, ALLSHIRE RC: Telomere reduction in human colorectal carcinoma an with ageing. *Nature* 346:866-868, 1990.
6. COLLINS K: Structure and function of telomerase. *Curr Opin Cell Biol* 8:374-380, 1996.
7. KIM NW: Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 266:2011-2015, 1994.
8. BLASCO MA, FUNK W, VILLEPONTEAU B, GREIDER CW: Functional characterization and developmental regulation of mouse telomerase RNA. *Science* 269:1267-1270, 1995.
9. SLAGBOOM PE, DROOG S, BOOMSMA DI: Genetic determination of telomerase size in humans: a twin study of three age groups. *Am J Hum Genet* 55:876-882, 1994.
10. TANNER JM, HEALEY MJR, LOCKHART RD, MAKENZIE JD, WHITEHOUSE RH: Aberdeen growth study I: the prediction of adult body measurements from measurements taken each year from birth to 5 years. *Arch Dis Child* 97:750-754, 1996.
11. LAW CM, SHIELL AW: Is blood pressure related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of literature. *J Hypertens* 14:935-941, 1996.
12. LAW CM, SWIET M, OSMOND C, FAYERS PM, BARKER DJP, CRUDDAS AM, FALL CHD: Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* 306:24-27, 1993.
13. HIMMELMANN A, SVENSSON A, HANSSON L: Relation of maternal blood pressure during pregnancy to birth weight and blood pressure in children. The hypertension in pregnancy offspring study. *J Intern Med* 235:347-352, 1994.
14. WHINCUP PH, COOK DG, PAPACOSTA O: Do maternal and intrauterine factors influence blood pressure in childhood? *Arch Dis Child* 67:1423-1429, 1992.
15. FALL CHD, OSMOND C, BARKER DJP, CLARK PMS, STIRLING Y, MEADE TW: Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *BMJ* 310:428-432, 1995.
16. MARTYN CN, BARKER DJP, JESPERSEN S, GREENWALD S, OSMOND C, BERRY C: Growth in utero, adult blood pressure in pregnancy and arterial compliance. *Br Heart J* 73:116-121, 1995.
17. FORSEN T, ERIKSSON JG, TUOMILEHTO J, TERAMO K, OSMOND C, BARKER DJP: Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of finnish men: follow up study. *BMJ* 315:837-840, 1997.
18. MATTHES JWA, LEWIS PA, DAVIES DP, BETHEL JA: Relation between birth weight at term and systolic blood pressure in adolescence. *BMJ* 308:1074-1077, 1994.
19. LUCAS A, MORLEY R: Does early nutrition in infants born before term programme later blood pressure. *BMJ* 309:304-308, 1994.
20. LUKE RG: Essential hypertension: a renal disease? A review and update of the evidence. *Hypertension* 21:380-390, 1993.
21. MACKENZIE HS, BRENNER BM: Fewer nephrons at birth: a missing link in the etiology of essential hypertension? *Am J Kidney Dis* 26:91-98, 1995.
22. BRENNER BM, CHERTOW GM: Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 23:171-175, 1994.
23. WEDER AB, SCHORK NJ: Adaptation, allometry, and hypertension. *Hypertension* 24:145-156, 1994.
24. CHEVALIER RL: Developmental renal physiology of the low birth weight pre-term newborn. *J Urol* 156:714-719, 1996.
25. FINE L: The biology of renal hypertrophy. *Kidney Int* 29:619-634, 1986.
26. WEINBERG MH: Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 27:481-490, 1996.
27. LANGLEY-EVANS S, JACKSON A: Intrauterine programming of hypertension: nutrient-hormone interactions. *Nutr Rev* 54:163-169, 1996.
28. BARKER DJP: Growth in utero and coronary heart disease. *Nutr Rev* 54:51-57, 1996.
29. EDWARDS CRW, BENEDIKTSSON R, LINDASY RS, SECKL JR: Dysfunction of placental glucocorticoid barrier: a link between fetal environment and adult hypertension. *Lancet* 341:355-357, 1993.
30. MERLET-BENICHOU C, GILBERT T: Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. *Pediatr Nephrol* 8:175-180, 1994.
31. BEAULAC-BAILLARGEON L, DESROSIERS C: Caffeine-cigarette interaction on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 157:1236-1240, 1987.
32. KOGAN MD: Social causes of low birth weight. *J R Soc Med* 88:611-615, 1995.
33. WILCOX MA, SMITH SJ, JOHNSON IR, MAYNARD PV, CHILVERS CED: The effect of social deprivation on birthweight excluding physiological and pathological effects. *Br J Obstet Gynaecol* 102:918-924, 1995.
34. GODFREY KM, REDMAN CWG, BARKER DJP, OSMOND C: The effect of maternal anaemia and iron deficiency on the ratio of fetal weight to placental weight. *Br J Obstet Gynaecol* 98:886-891, 1991.
35. LAO TT, LEE CP, WONG WM: Placental weight to birthweight ratio is increased in mild gestational glucose intolerance. *Placenta* 18:227-230, 1997.
36. CHURCHILL D, PERRY IJ, BEEVERS DG: Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 349:7-10, 1997.
37. WIDDOWSON EM, McCANCE RA: A review: new thought on growth. *Pediatr Res* 9:154-156, 1975.

38. BARKER DJP: Mothers, Babies and Disease Later Life. London: BMJ Publishing, 1994.
39. BARKER DJP: The fetal origins of hypertension. *J Hypertens* 14(Suppl5):S117-S120, 1996.
40. FOLKOW B: Cardiovascular structural adaptation: its role in the initiation and maintenance of primary hypertension. *Clin Sci* 55:3-22S, 1978.
41. LAW CM: Fetal influences on adult hypertension. *J Hum Hypertens* 9:649-651, 1995.
42. CAMPBELL DM, HALL MH, BARKER DJP, CROSS J, SHIELL AW, GODFREY KM: Diet in pregnancy and the offspring's blood pressure 40 years later. *Br J Obstet Gynaecol* 103:272-280, 1996.
43. LEVER AF, HARRAP SB. Essential hypertension: a disorder of growth with origins in childhood. *J Hypertens* 10:101-120, 1992.
44. BENEDIKTSSON R, EDWARDS CRW, LINDASY RS, SECKL JR: Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 341:339-341, 1993.
45. INTERSALT COOPERATIVE RESEARCH GROUP: Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 297:319-328, 1988.
46. LAW MR, PROST CD, WALD NJ: By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I - Analysis of observational data among populations. *BMJ* 302:811-815, 1991.
47. FROST CD, LAW MR, WALD NJ: By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? II - Analysis of observational data within populations. *BMJ* 302:815-818, 1991.
48. LAW MR, FROST CD, WALD NJ: By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III - Analysis of data from trials of salt reduction. *BMJ* 302:819-824, 1991.
49. DICHTCHEKENIAN V, SEQUEIRA DMC, ANDRIOLLO A, MARCONDES M, HEIMANN JC: Salt sensitivity in human essential hypertension: effect of renin-angiotensin and sympathetic nervous system blockade. *Clin Exp Hypertens* A11(Supl 1):379-387, 1989.
50. HEIMANN JC, DRUMOND S, ALVES ATR, BARBATO AJG, DICHTCHEKENIAN V, MARCONDES M: Left ventricular hypertrophy is more marked in salt-sensitive than in salt-resistant hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 17(Supl 2):S122-S124, 1991.
51. DICHTCHEKENIAN V, GISIGER S, QUENTAL I, SANTOS SRCJ, MARCONDES M, HEIMANN JC: Higher salt consumption, digoxin-like factor, and nifedipine response are associated with salt sensitivity in essential hypertension. *Am J Hypertens* 5:707-712, 1992.
52. GAMA EF, CARVALHO CAF, VASCONCELOS DC, LIMA NKC, HEIMANN JC, SOUZA RR: Dietary sodium intake and cardiac nerve cell hypertrophy in Wistar rats. *Braz J Med Biol Res* 29:363-365, 1996.
53. LIMA NKC, LIMA FB, SANTOS EA, OKAMOTO MM, MATSUSHITA DH, HELL NS, HEIMANN JC: Chronic sodium chloride overload increases blood pressure and improves glucose metabolism, without changing insulin sensitivity. *Am J Hypertens* 10:720-727, 1997.
54. AZAR S, KABAT V, BINGHAM C: Environmental factor(s) during suckling exert long-term effects upon blood pressure and body weight in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *J Hypertens* 9:309-327, 1991.
55. CONTRERAS RJ: High NaCl intake of rat dams alters maternal behavior and elevates blood pressure of adult offspring. *Am J Physiol* 264:R296-R304, 1993.
56. CONTRERAS RJ: Differences in perinatal NaCl exposure alters blood pressure levels of adult rats. *Am J Physiol* 245:R70-R77, 1989.
57. MYERS JB, SMIDT VJ, DOIG S, NICOLANTONIO R Di, MORGAN TO: Blood pressure, salt intake and sodium excretion in rats exposed prenatally to high salt diet. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 12:217-220, 1985.
58. MATEN G: Low sodium diet in pregnancy: effects on maternal nutritional status. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 61:63-64, 1995.
59. HAZON N, PARKER C, LEONARD R, HENDERSON IW: Influence of an enriched dietary sodium chloride regime during gestation and suckling and pos-natally on the ontogeny of hypertension in the rat. *J Hypertens* 6:517-524, 1988.
60. GROLLMAN A, GROLLMAN EF: The teratogenic induction of hypertension. *J Clin Invest* 41:710-714, 1962.
61. SCHACHTER J, KULLER L, PERKINS JM, RADIN ME: Infant blood pressure and heart rate: relation to ethnic group (black or white), nutrition and electrolyte intake. *Am J Epidemiol* 110:205-218, 1979.
62. KARR-DULLIEN V, BLOOMQUIST E: The influence of prenatal salt on the development of hypertension by spontaneously hypertensive rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 160:421-425, 1979.
63. MELLANBY E: Nutrition and child bearing. *Lancet* 2:1131-1137, 1933.

RIM DO IDOSO

Cláudia Maria de Barros Helou

Antonio Carlos Seguro



INTRODUÇÃO

O estudo sobre o envelhecimento humano tem despertado o interesse de diversos pesquisadores, não só devido ao aumento da longevidade da população, como também às implicações da utilização de órgãos de doadores idosos para transplante.

Vários estudos relatam alterações anatômicas e funcionais do rim durante o envelhecimento^{1,2}. Entretanto, pesquisadores mais cuidadosos vêm se preocupando em excluir dos estudos sobre o efeito do envelhecimento renal os indivíduos que apresentam outras doenças como hipertensão arterial sistêmica, arteriosclerose, diabetes e insuficiência cardíaca. Assim, o fator idade parece não determinar obrigatoriamente em perda da função renal em condições normais. Mas, durante o envelhecimento, é freqüente a observação da perda da reserva renal acompanhada por alterações hormonais que podem implicar agravante quando se sobrepõem doenças agudas¹.

ALTERAÇÕES ANATÔMICAS

Ao nascer, os rins pesam em torno de 50 gramas. Durante o crescimento vão aumentando progressivamente de peso, até atingirem a 270 gramas na idade adulta. A partir da quarta década, inicia-se o processo inverso, e a massa renal reduz-se em 185g na nona década³.

A perda da massa renal é primariamente cortical e parece estar relacionada a alterações vasculares intra-renais. O número de glomérulos hialinizados ao microscópio é da ordem de 1 a 2% no adulto de 30 anos, e aumenta para 30% aos 80 anos⁴⁻⁵.

Estudos microangiográficos e histológicos identificaram no córtex renal atrofia das arteríolas

aferentes e eferentes, resultando em esclerose glomerular e conseqüente diminuição do fluxo sangüíneo cortical. Mas, na região justamedular, a esclerose glomerular acompanha-se da formação de "shunts" entre as arteríolas aferentes e eferentes, mantendo assim o fluxo medular^{6,7}.

As alterações vasculares renais no idoso são freqüentemente acompanhadas de um certo grau de fibrose do interstício^{5,8}. Recentemente, Greenfeld et al.⁹ demonstraram que o segmento medular da porção espessa ascendente da alça de Henle de ratos sofre alterações morfológicas progressivas durante o envelhecimento. Inicialmente, ocorrem alterações no epitélio com diminuição do número de mitocôndrias que evolui para atrofia tubular e extensa fibrose. Esta alteração tubular precede a esclerose glomerular, sugerindo-se então que o processo tubulointersticial não foi secundário ao processo observado no córtex renal. Outro recente estudo experimental¹⁰ também demonstrou que no processo de envelhecimento ocorre processo ativo de doença tubulointersticial, caracterizada por processo inflamatório, fibrose e redução na quantidade de capilares peritubular. Estes autores postulam a hipótese de que a lesão tubulointersticial é provavelmente conseqüente à isquemia do capilar peritubular devido à provável alteração na expressão da enzima de síntese do óxido nítrico (eNOS).

Além das alterações já descritas referentes ao segmento medular da porção espessa ascendente da alça de Henle, os túbulos proximais diminuem no comprimento durante o envelhecimento^{8,11}. Também se observam o aparecimento de divertículos no néfron distal, que podem ser precursores dos cistos renais, cujo aumento é notado com a idade¹².

HEMODINÂMICA RENAL E FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Estudos com a técnica de "washout" de xenônio demonstraram redução progressiva do fluxo sanguíneo por unidade de massa renal a partir dos 40 anos de idade¹⁵. A diminuição do fluxo sanguíneo renal é mais intensa no córtex do que na medula.

Uma vez que durante o envelhecimento ocorre diminuição do fluxo sanguíneo renal e redução do número e tamanho dos glomérulos, é de se esperar também que a filtração glomerular se reduza progressivamente com a idade. Vários estudos mostram redução no "clearance" de creatinina da ordem de 8 a 10ml/min/1,73m² por década a partir dos 35 anos^{1,2}. Entretanto, Lindeman et al.¹⁴, ao analisarem o "clearance" de creatinina de determinada população durante 15 a 21 anos, observaram que um terço dos indivíduos estudados não apresentaram alterações neste parâmetro. Estes autores sugerem que a diminuição da filtração glomerular relacionada à idade provavelmente é decorrente de outras doenças como infecções, drogas, isquemias vasculares e glomerulonefrites não diagnosticadas.

Estudo experimental recente demonstrou que ratos que receberam suplementação dietética de L-arginina durante o envelhecimento não tiveram redução da massa renal e da filtração glomerular. Mas, o mecanismo de proteção pode ter ocorrido independente da ação do óxido nítrico¹⁵.

Há autores que correlacionam a diminuição da filtração glomerular observada no envelhecimento com a quantidade de proteínas ingerida por estes indivíduos^{16,17}. De acordo com a teoria proposta em 1982 por Brenner et al.¹⁸, o hábito do homem moderno em ingerir proteína em quantidade elevada resultaria em persistente aumento da perfusão e da filtração glomerular, ocasionando, então, esclerose glomerular. Este processo seria perpetuado pelo impacto de redução progressiva do número de néfrons.

Embora esta teoria seja muito atraente, os estudos em humanos não têm confirmado os resultados experimentais. Se o aumento da filtração glomerular ocorresse no homem devido à diminuição dos néfrons funcionantes, esperaríamos um aumento do tamanho dos glomérulos residuais, entretanto, no rim do homem idoso a hipertrofia glomerular não foi constatada. Além disso, estudos realizados com indivíduos submetidos a nefrectomia unilateral para a doação de rim não têm sido unânimes em demonstrar perda da função renal ao longo do tempo¹⁹⁻²¹.

Um aspecto de ordem prática que deve ser lembrado é que, apesar da possível redução da filtração glomerular no idoso, os níveis de creati-

nina plasmática nestes indivíduos se mantêm semelhantes ao do adulto jovem, em torno de 0,9mg/dl, devido à perda progressiva da massa muscular com a idade. Então, a observação de creatinina plasmática elevada em paciente geriátrico geralmente representa doença associada com redução importante da filtração glomerular.

FUNÇÃO TUBULAR

CONCENTRAÇÃO E DILUIÇÃO URINÁRIA

As modificações do metabolismo da água têm sido bem estudadas no idoso devido às consequências clínicas que se manifestam por alterações neurológicas com o desenvolvimento de hipernatremia ou hiponatremia.

Sabemos que a água corpórea total diminui com a idade, reduzindo de 55 a 60% no adulto jovem para 45 a 55% aos 80 anos. Em paralelo à perda cutânea de água, observa-se adelgaçamento da pele e do subcutâneo. Estes fatos aliam-se à menor capacidade de concentrar e diluir a urina, o que resulta em maior sensibilidade do organismo a alterações do metabolismo da água nos indivíduos idosos.

Rowe et al.²² submetem indivíduos normais de diferentes faixas etárias à restrição hídrica por 12 horas. Observaram que os adultos idosos (60 a 79 anos) atingiram osmolaridade urinária de 882mOsm/l, sendo este valor significativamente menor do que os adultos de 20 a 39 anos, cuja osmolaridade urinária foi de 1.109mOsm/l.

A produção de urina concentrada depende: 1. do centro da sede que regula a ingestão de água; 2. da produção e liberação do hormônio anti-diurético pela neuro-hipófise; 3. da ação do hormônio anti-diurético no túbulo renal; e 4. do estabelecimento de uma medula renal hipertônica.

Em recente estudo realizado em humanos saudáveis, Phillips et al.²³ demonstraram que o idoso apresenta sensibilidade à sede, diminuída em relação ao grupo controle de jovens. Assim, atenção quanto à ingestão hídrica tem que ser dada a indivíduos idosos para se evitar a desidratação hipernatêmica por falta de água.

Quanto à secreção do hormônio anti-diurético, Helderman et al.²⁴ realizaram estudo sobre a liberação do hormônio anti-diurético por meio da infusão de solução salina hipertônica em indivíduos idosos sadios e compararam os resultados obtidos com um grupo controle de jovens. Observaram que, para um mesmo nível de hiperosmolaridade plasmática atingida, a liberação do hormônio anti-diurético foi duas vezes maior na população idosa em relação à dos jovens. Este dado

sugere que a incapacidade de concentração urinária do idoso não é devido à produção deficitária de hormônio antidiurético, mas provavelmente à menor capacidade do rim em conservar água.

Assim, é possível que um dos mecanismos responsáveis pela menor capacidade de concentração urinária observada no idoso possa ser devido à resposta diminuída da célula do ducto coletor ao hormônio antidiurético²⁵⁻²⁹. A ausência ou a diminuição de resposta da célula ao hormônio antidiurético pode ser decorrente de: 1. menor expressão quantitativa de receptores; 2. alteração no acoplamento da proteína G; 3. redução da atividade da adenilciclase; 4. aumento da hidrólise do AMPc (segundo mensageiro) exercido pela fosfodiesterase.

Estudos experimentais com segmentos isolados do néfron sugerem que existem alterações da proteína G e da unidade catalítica da adenilciclase do ducto coletor de rins de ratos idosos, o que acarreta menor resposta ao hormônio antidiurético²⁹.

Finalmente, os estudos experimentais também vêm demonstrando que a idade influencia o funcionamento da medula renal hipertônica para que favoreça a reabsorção de água. Assim, o aumento relativo do fluxo sanguíneo medular que acompanha o envelhecimento diminui o gradiente hipertônico da medula, reduzindo a eficácia do sistema de contracorrente³⁰. Este sistema também depende da integridade de transporte da porção espessa ascendente da alça de Henle. Os estudos de micropunção em camundongos demonstraram que o transporte da porção medular deste segmento do néfron altera-se com a idade³¹. As alterações descritas são morfológicas^{9,10} e funcionais^{31,32}. Recentemente, Klinger et al.³² mostraram que a idade está relacionada com alteração da resposta dos receptores V₂ do segmento medular da porção espessa ascendente da alça de Henle. A geração do segundo mensageiro (AMPc) apresenta-se diminuída, mas outros estudos necessitam ser realizados para melhor esclarecimento se a alteração é na transdução da mensagem ou no acoplamento do hormônio ao receptor.

Em resumo, a dificuldade do indivíduo idoso em conservar água devido à alteração do centro da sede, como também de sua capacidade reduzida em concentrar a urina, favorece a ocorrência da hipernatremia que se estima que ocorra em 1% dos idosos³³.

Se, por um lado, a hipernatremia observada no paciente geriátrico não é freqüente e raramente de causa iatrogênica, as hiponatremias ocorrem em maior incidência (\cong 10%) e freqüentemente estão associadas à prescrição médica³⁴.

Os estudos sobre a capacidade de diluição urinária do idoso mostraram redução desta função. Lindeman et al.³⁵ ao submeterem idosos e jovens saudáveis a sobrecarga hídrica, demonstraram que o idoso apresentou menor volume urinário com maior osmolaridade da urina em relação ao grupo controle. Entretanto, estas diferenças desapareceram ao se corrigir pela filtração glomerular. Observações semelhantes foram obtidas em relação ao "clearance" de água livre, cujas diferenças desapareceram ao se corrigir pela filtração glomerular³⁶. Estes dados analisados em conjunto sugerem que a menor capacidade em diluir a urina ao máximo provavelmente é devido à redução de néfrons funcionantes que pode ocorrer durante o envelhecimento.

Assim, a redução na capacidade de diluição urinária torna o idoso suscetível à hiponatremia dilucional³⁶, principalmente nas condições em que a concentração plasmática do hormônio antidiurético possa se elevar, como, por exemplo, no pós-operatório e na administração de certas drogas.

As drogas que estimulam a produção ou interferem na ação tubular do hormônio antidiurético devem ser administradas com cautela no idoso. Entre elas podemos citar: vasopressina, oxitocina, lítio, vincristina, ciclofosfamida, clorpropamida e seus metabólitos, tolbutamida, ibuprofeno, clomipramina, amitriptilina, trancipromina, carbamazepina, tiazídico, clofibrato, clonidina, nicotina, morfina, barbitúricos e antidepressivos tricíclicos¹.

Os diuréticos, a furosemida e os tiazídicos freqüentemente causam hiponatremia no idoso^{1,37}, não só pela depleção de sal e de volume, mas também por sua ação nos segmentos diluidores do néfron.

A insuficiência cardíaca e a cirrose hepática são importantes causas de hiponatremia dilucional no idoso. Nestas condições, os pacientes apresentam-se edemaciados com sódio corpóreo total aumentado.

REGULAÇÃO RENAL DO SÓDIO

O rim senescente apresenta alteração em sua capacidade de conservar e eliminar sódio diante da situação de restrição e sobrecarga salina, podendo ocorrer manifestações clínicas devido à depleção ou à expansão do volume extracelular¹.

Epstein e Hollenberg³⁸ notaram que a adaptação renal do indivíduo idoso ao ser submetido à restrição de sódio da dieta para 10mEq/dia é mais lenta em relação ao grupo controle de jovens. Dessa maneira, o paciente idoso está sujeito a re-

percussões hemodinâmicas graves na situação de depleção de volume, como ocorre freqüentemente nos episódios de diarreia e vômitos por ter perdido a capacidade renal de reter sódio de maneira rápida e eficiente. Os idosos que apresentarem sinais evidentes de desidratação, principalmente se acompanhados de hiponatremia, devem ser tratados com soro fisiológico a 0,9% para a reposição do volume extracelular.

Recentemente, Fliser et al.³⁹ observaram que indivíduos idosos saudáveis apresentam fração de excreção de sódio semelhante ao grupo controle de jovens mas com "clearance" menor de lítio. Estes resultados sugerem que a reabsorção proximal de sódio está aumentada e a distal diminuída no rim senescente.

A alteração hormonal que ocorre durante o envelhecimento também é um dos fatores que podem explicar a eficiência no manuseio do sódio pelo rim do idoso.

Os níveis plasmáticos de renina e aldosterona no idoso são mais baixos do que nos jovens, tanto nas coletas realizadas nos indivíduos em posição deitada quanto na postura em pé, como também ao serem estimulados pela restrição de sal na dieta⁴⁰. Apesar de os idosos apresentarem níveis plasmáticos de renina e aldosterona inferiores aos encontrados nos jovens, os idosos não falharam na resposta de aumento do nível plasmático destes hormônios ao se submeterem a estímulo postural ou dietético.

Nos últimos anos, diversos pesquisadores têm demonstrado que, em paralelo ao sistema renina-angiotensina-aldosterona plasmático, ocorre importante regulação local por sistemas teciduais independentes^{41,42}. Assim, independente dos níveis mais baixos de renina plasmática, a resposta renal pode ser adequada pela formação intra-renal de angiotensina II.

Outro agonista importante na homeostase do sódio é o peptídeo atrial natriurético sintetizado no coração em resposta à dilatação de câmaras cardíacas, em especial o átrio esquerdo⁴³. O peptídeo atrial natriurético modula a excreção de sódio por aumento da filtração glomerular⁴³ e pela sua ação direta no ducto coletor medular interno, inibindo a reabsorção de sódio⁴⁴. Além disso, o peptídeo atrial natriurético tem ação depressora no sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que contribui de maneira indireta em menor reabsorção renal de sódio².

Os idosos saudáveis apresentam níveis basais elevados do peptídeo atrial natriurético^{45,46}, o que pode explicar a "deficiência" na conservação do sal freqüentemente observada nesta faixa etária.

A resposta do rim do idoso à expansão de volume extracelular está também comprometida, como já foi referido. A diminuição da filtração glomerular, que pode ocorrer no envelhecimento, limita a resposta renal à expansão aguda do extracelular.

A administração excessiva de líquidos e sal não produz edema agudo de pulmão no idoso que não apresenta doença cardíaca prévia, mas contribui para o aumento de peso e edema periférico. A volta às condições clínicas basais levam alguns dias devido à diminuição da eficiência renal na eliminação do sal. Entretanto, a doença cardíaca é freqüente no paciente idoso e, nestes casos, o desenvolvimento de edema pulmonar ocorre na sobrecarga salina.

REGULAÇÃO RENAL DO POTÁSSIO

A concentração do potássio no plasma do idoso saudável não é diferente da do jovem. Entretanto, a avaliação do potássio no plasma de um grupo de pacientes hospitalizados mostrou que 25% dos pacientes com idade acima de 70 anos tinham o potássio no plasma acima de 4,5mEq/l e em 15% destes pacientes o valor era maior do que 5mEq/l, agravando-se nos indivíduos octagenários⁸.

A diminuição da filtração glomerular e dos níveis basais de renina e aldosterona tornam o idoso mais suscetível a desenvolver hiperpotassemia. Recentemente, em nosso laboratório desenvolvemos protocolo experimental para se avaliar a resposta do envelhecimento renal na sobrecarga e na restrição dietética de potássio. Observamos que, apesar dos níveis basais baixos de aldosterona, os ratos idosos respondiam ao estímulo dietético de supressão ou de aumento na concentração de aldosterona diante das respectivas alterações de restrição ou da sobrecarga de potássio⁴⁷. Entretanto, Mulkerrin et al.⁴⁸, ao estudarem o efeito agudo da infusão endovenosa de potássio em idosos, não obtiveram aumento significativo da aldosterona plasmática como a observada nos indivíduos jovens. Estes resultados analisados em conjunto nos sugerem que precauções de risco de hipercalemia existem em indivíduos idosos quando expostos a sobrecarga aguda de potássio, mas na sobrecarga crônica são capazes de impedir tal distúrbio.

Três grupos de drogas são as principais causas de hiperpotassemia no idoso: 1. diuréticos de ação no ducto coletor (espironolactona, triamtereno e amilorida). Ao impedirem a reabsorção de sódio, interferem na secreção de potássio, por isso são também conhecidos como diuréticos reterentes de potássio; 2. os inibidores de enzima de conversão da angiotensina I e II, freqüentemente prescritos no tratamento da hipertensão

arterial sistêmica e na insuficiência cardíaca. Por meio do bloqueio do eixo renina-angiotensina-aldosterona, o hipoadosteronismo observado no idoso agrava-se predispondo-o à hiperpotassemia devido à diminuição na secreção de potássio; 3. os antiinflamatórios não-hormonais muito utilizados nos pacientes idosos para tratamento de artroses e dores lombares. Estas substâncias, por bloquearem a produção renal de prostaglandinas, diminuem a secreção de renina e portanto agravam o hipoadosteronismo.

A dosagem seriada do potássio plasmático deve ser feita quando estas drogas são empregadas nos pacientes geriátricos, devendo-se evitar a associação entre elas.

Não se tem estudos em humanos que definam se o rim senescente é capaz de conservar potássio diante da depleção deste cátion. Em nosso estudo experimental, observamos que a restrição de potássio na dieta induziu, como era esperado, hipocalemia. Entretanto, a hipocalemia foi significativamente menor nos ratos idosos em relação aos jovens⁴⁷.

A incidência de hipocalemia no idoso não é desprezível, pois é freqüente a necessidade de diuréticos devido a problemas de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca nesta faixa etária⁴⁹. Como estes pacientes geralmente também necessitam de digital, a monitorização do potássio plasmático deve ser rígida nestes indivíduos com o intuito de se prevenir o aparecimento de arritmias cardíacas.

REGULAÇÃO DO EQUILÍBRIO ACIDOBÁSICO

Estudo de metanálise recente mostrou que durante o envelhecimento os indivíduos sem doenças associadas desenvolvem acidose metabólica leve que aumenta com a idade⁵⁰. Em outro estudo recente, estes mesmos autores demonstraram que a acidose metabólica observada nos idosos independe da composição dietética⁵¹. Também demonstraram que a acidose metabólica ocorre tanto nos pacientes que apresentam hiperventilação quanto naqueles retentores de CO₂. A diminuição do bicarbonato plasmático relacionou-se com o aumento de cloreto, sugerindo-se então acidose metabólica do tipo tubular renal.

Agarwal e Cabebe⁵² demonstraram que indivíduos idosos apresentam redução na excreção de amônia, independente de possível redução da filtração glomerular.

Portanto, é de se esperar que os idosos apresentem aumento da freqüência respiratória devido à acidemia metabólica desenvolvida. Nos indivíduos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, a acidemia é mais grave.

O IDOSO DIANTE DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Uma vez que melhores condições de vida aliadas ao avanço tecnológico vêm sendo oferecidas à humanidade, a porcentagem de idosos no mundo está aumentando. Então, diversos pesquisadores questionam se a idade estaria associada a um pior prognóstico na sobrevida de pacientes acometidos de insuficiência renal aguda. Pascual et al.⁵³ demonstraram que, apesar de 36% dos pacientes acometidos de insuficiência renal aguda (274 pacientes de uma amostra de 748) terem idade superior a 70 anos, esta não foi um fator de pior prognóstico em relação a óbito. Entretanto, os pacientes idosos necessitaram de um tempo mais prolongado para a recuperação da função renal e com pior nível quando comparados aos pacientes jovens.

A vitamina E é um antioxidante e sua concentração plasmática diminui no envelhecimento. Então, pesquisadores recomendam sua suplementação dietética na prevenção de processos isquêmicos. Recentemente, em nosso laboratório, foi desenvolvido protocolo experimental sobre o efeito da suplementação dietética da vitamina E no modelo de insuficiência renal aguda isquêmica. Observou-se que os ratos velhos apresentavam baixas concentrações plasmáticas de vitamina E e estes animais eram mais sensíveis à isquemia renal do que o grupo controle de jovens. Além disso, os ratos idosos que receberam suplementação dietética de vitamina E tiveram os efeitos da isquemia renal atenuados⁵⁴.

METABOLISMO DE DROGAS E EXCREÇÃO RENAL

A absorção de drogas administradas por via oral pouco se modifica no idoso. Por outro lado, a distribuição no organismo altera-se com o envelhecimento devido a modificações da água corpórea total e da porcentagem de gordura do organismo.

Como já foi referido anteriormente, a água corpórea total diminui com a idade, ocasionando aumento da concentração das drogas solúveis em água. Ao mesmo tempo, a porcentagem de gordura no organismo idoso cresce, acarretando aumento do volume de distribuição de drogas lipossolúveis⁸.

A meia-vida de uma droga é diretamente proporcional ao volume de distribuição desta. Quanto maior o volume de distribuição de uma droga, maior sua meia-vida. O intervalo entre as doses tem que ser aumentado porque sua concentração plasmática cai mais lentamente, no entanto, a

dose inicial de ataque deve ser maior para preencher o maior reservatório desta droga. Se o volume de distribuição diminui com a idade, a droga tem que ser administrada mais freqüentemente e a dose de ataque ser menor.

Diversas drogas ligam-se à albumina sérica e são transportadas pela corrente sangüínea, mas, com o envelhecimento, a concentração sérica de albumina diminui, aumentando então a forma livre destas drogas no idoso. Nos casos de drogas de eliminação renal predominante, o aumento de sua forma livre ocasiona rapidez na sua eliminação devido ao aumento de filtração.

O envelhecimento está associado a menor fluxo sangüíneo hepático e filtração glomerular diminuída. Assim, a eliminação de drogas de "clearance" hepático alto apresenta-se prejudicada no idoso e a diminuição da filtração glomerular, não raramente ocorrendo durante o envelhecimento, tem implicações importantes no tratamento de pacientes idosos. A dosagem de muitos medicamentos eliminados primariamente pelo rim é baseada em dados da função renal de adultos jovens, devendo ser ajustada para a menor filtração nos idosos.

Na impossibilidade de coleta de urina para o cálculo do "clearance" de creatinina, podem-se utilizar fórmulas padronizadas em que a idade e o peso dos pacientes são usados como fatores que influenciam a função glomerular. A fórmula proposta por Crockcroft e Gault vem sendo amplamente utilizada, embora com restrições⁵⁵:

$$Ccr = \frac{(140 - \text{idade}) (\text{peso em kg})}{72 \times Pcr \text{ (mg/dl)}}$$

onde Ccr = "clearance" de creatinina; Pcr = concentração plasmática de creatinina.

Para as mulheres, deve-se multiplicar o valor obtido por 0,85 devido ao "clearance" de creatinina ser em média 15% menor do que o do homem.

Entretanto, quando se utilizam drogas potencialmente tóxicas, é mais prudente se medir o "clearance" de creatinina e dosar o nível sérico destas drogas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EPSTEIN M: Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 7:1106-1122, 1996.
2. LINDEMAN RD: Aging and renal function, in: *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders*, 2nd ed, edited by Arrieff AI, de Fronzo RA, New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 905-919.
3. ROESSLE R, ROULET F: *Mass und Zahl in der Pathologie*, Berlin, J Springer, 1932, pp 63-67.
4. KAPLAN C, PASTERNAK B, SHAH H, GALLO G: Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 80:227-234, 1975.
5. KAPPEL B, OLSEN S: Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to age and sex. *Virch Arch A Pathol Anat Histopathol* 387:271-277, 1980.
6. LJUNGQVIST A, LAGERGREN C: Normal intrarenal arterial pattern in adult and aging human kidney. *J Anat* 96:285-300, 1962.
7. TAKAZAKURA E, SAWABU N, HANDA A, TAKADA A, SCHINODA A, TAKEUCHI J: Intrarenal vascular changes with age and disease. *Kidney Int* 2:224-230, 1972.
8. BROWN WW, DAVIS BB, SPRY LA, WONGSURAWAT N, MALONE JD, DOMOTO DT: Aging and the kidney. *Arch Intern Med* 146:1790-1796, 1986.
9. GREENFELD I, STILLMAN E, BREZIS M, ROSEN S: Medullary injury in the ageing rat kidney: functional-morphometric correlations. *Eur J Clin Invest* 27:346-351, 1997.
10. THOMAS SE, ANDERSON S, GORDON KL, OYAMA TT, SHANKLAND SJ, JOHNSON RJ: Tubulointerstitial disease in aging: evidence for underlying peritubular capillary damage, a potential role for renal ischemia. *J Am Soc Nephrol* 9(2):231-242, 1998.
11. DARMADY EM, OFFER J, WOODHOUSE MA: The parameters of the aging kidney. *J Pathol* 109:195-207, 1973.
12. BAERT L, STEG A: Is the diverticulum of the distal and collecting tubules a preliminary stage of the simple cyst in the adult? *J Urol* 118:707-710, 1977.
13. HOLLENBERG NK, ADAMS DF, SOLOMON HS, RASHID S, ABRAMS HL, MERRIL JP: Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res* 34:309-316, 1974.
14. LINDEMAN RD, TOBIN JD, SHOCK NW: Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 33:278-285, 1985.
15. RECKELHOFF JF, KELLUM JA Jr, RACUSEN LC, HILDEBRANDT DA: Long-term dietary supplementation with L-arginine prevents age-related reduction in renal function. *Am J Physiol* 272(6):R1768-R1774, 1997.
16. LEW SQ, BOSCH JP: Effect on diet on creatinine clearance and excretion in young and elderly healthy subjects and in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2:856-865, 1991.
17. FLISER D, ZEIER M, NOWACK R, RITZ E: Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol* 3:1371-1377, 1993.
18. BRENNER BM, MEYER TW, HOSTETTER TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307:652-659, 1982.
19. HAKIM RM, GOLDSZER RC, BRENNER BM: Hypertension and proteinuria: Long term sequelae of uninephrectomy in humans. *Kidney Int* 25:930-936, 1984.
20. NAJARIAN JS, CHAVERS BM, McHUGH LE, MATAS AJ: Twenty years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 340:807-810, 1992.
21. VINCENTI F, AMEND Jr WJ, KAYSER G, FEDUSKA N, BIRNBAUM J, DUCA R, SALVATIERRA O: Long-term renal function in kidney donors. Sustained compensatory hyperfiltration with no adverse effects. *Transplantation* 36:626-629, 1983.
22. ROWE JW, SHOCK NW, De FRONZO R: The influence of age on the renal response to water deprivation in man. *Nephron* 17:270-278, 1976.
23. PHILLIPS PA, BRETHERTON M, JOHNSTON CI, GRAY L: Reduced osmotic thirst in healthy elderly men. *Am J Physiol* 261:R166-R171, 1991.
24. HELDERMAN JH, VESTAL RE, ROWE JW, TOBIN JD, ANDRES R, ROBERTSON GL: The response of arginine vasopressin to intravenous ethanol and hypertonic saline in man: the impact of age. *J Gerontol* 33:39-47, 1978.

25. KLINGER C, PREISSER MB, BARRAULT P, LUELL P, HORGEN L, TEILLET L, ANCELLIN N, CORMAN B: Vasopressin V₂ receptor mRNA expression and cAMP accumulation in aging rat kidney. *Am J Physiol* 272:R1775-R1782, 1997.
26. CORMAN B, MICHEL JB: Glomerular filtration, renal blood flow and solute excretion in conscious aging rats. *Am J Physiol* 253:R555-R560, 1987.
27. CORMAN B, ROINEL N: Single-nephron filtration rate and proximal reabsorption in aging rats. *Am J Physiol* 260:F75-F80, 1991.
28. GEELEN G, CORMAN B: Relationship between vasopressin and renal concentrating ability in aging rats. *Am J Physiol* 262:R826-R833, 1992.
29. WILSON PD, DILLINGHAM MA: Age-associated decrease in vasopressin-induced renal water transport: a role for adenylate cyclase and G protein malfunction. *Gerontology* 38:315-321, 1992.
30. ROWE JW, SHOCK NW, De FRONZO RA: The influence of age on the renal response to water deprivation in man. *Nephron* 17:270-278, 1976.
31. Di STEFANO A, WITTNER M, CORMAN B: Vasopressin stimulation of NaCl transport in the medullary thick ascending limb of Henle's loop is decreased in aging mice. *Pflügers Arch* 419:327-331, 1991.
32. KLINGER C, PREISSER L, BARRAULT MB, LUELL P, HORGEN L, TEILLET L, ANCELLIN N, CORMAN B: Vasopressin V₂ receptor mRNA expression and cAMP accumulation in aging rat kidney. *Am J Physiol* 272:R1775-R1782, 1997.
33. SNYDER NA, FEIGAL DW, ARIEFF AI: Hyponatremia in elderly patients: a heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. *Ann Intern Med* 107:309-318, 1987.
34. SUNDERAM SG, MANKIKAR GD: Hyponatremia in the elderly. *Age Ageing* 12:77-80, 1983.
35. LINDEMANN RD, LEE TD, YIENGST MJ, SHOCK NW: Influence of age, renal disease, hypertension, diuretics, and calcium on the antidiuretic responses to suboptimal infusions of vasopressin. *J Lab Clin Med* 68:206-223, 1966.
36. BENGLE HH, MATHIAS RS, PERKINS JH, ALEXANDER EA: Urinary concentrating defect in the aging rat. *Am J Physiol* 240:F147-F150, 1981.
37. KLEINFELD M, CASIMIR M, BORRA S: Hyponatremia as observed in a chronic disease facility. *J Am Geriatr Soc* 27:156-161, 1979.
38. EPSTEIN M, HOLLENBERG NK: Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man. *J Lab Clin Med* 87:411-417, 1976.
39. FLISER D, FRANEK E, JOEST M, BLOCK S, MUSTCHELER E, RITZ E: Renal function in the elderly: Impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int* 51:1196-1204, 1997.
40. WEIDMANN P, BURSZTEIN SDM, MAXWELL MH, LIMA J: Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int* 8:325-333, 1975.
41. BURNS KD, HOMMA T, HARRIS RC: The intrarenal renin-angiotensin system. *Semin Nephrol* 13(1):13-30, 1993.
42. ANDERSON S: Ageing and the renin-angiotensin system. *Nephrol Dial Transplant* 12:1093-1094, 1997.
43. CAMARGO MJF, KLEINERT HD, ATLAS SA, SEALEY JE, LARAGH JH, MAACK T: Ca-dependent hemodynamic and natriuretic effects of atrial extract in isolated rat kidney. *Am J Physiol* 254:F447-F456, 1984.
44. ROCHA AS, KUDO LH: Factors governing sodium and chloride transport across the inner medullary collecting duct. *Kidney Int* 38:654-667, 1990.
45. OHASHI M, FUJIO N, NAWATA H, KATO K, IBAYASHI H, KANGAWA K, MATSUO H: High plasma concentration of human atrial natriuretic polypeptide in aged men. *J Clin Endocrinol Metab* 64:81-85, 1987.
46. HALLER BGD, ZÜST H, SHAW S, GNÄDINGER MP, UEHLINGER DE, WEIDMANN P: Effects of posture and ageing on circulating atrial natriuretic peptide levels in man. *J Hypertension* 5:551-556, 1987.
47. ARAUJO M, HELOU CMB, SEGURO AC: Low K⁺ intake modulates differently H-K-ATPase and Na-K-ATPase activities in the inner medullary collecting ducts (IMCD) of aging rats (abstract). *J Am Soc Nephrol* 6(3):438, 1995.
48. MULKERRIN E, EPSTEIN FH, CLARK BA: Aldosterone responses to hyperkalemia in healthy elderly humans. *J Am Soc Nephrol* 6:1459-1462, 1995.
49. FLAMENBAUM W: Diuretic use in the elderly: potential for diuretic-induced hypokalemia. *Am J Cardiol* 57:38A-43A, 1986.
50. FRASSETO LA, SEBASTIAN A: Age and systemic acid-base equilibrium: analysis of published data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51(1):B91-B99, 1996.
51. FRASSETO LA, MORRIS Jr RC, SEBASTIAN A: Effect of age on blood acid-base composition in adult humans: role of age-related renal functional decline. *Am J Physiol* 271:F1114-F1122, 1996.
52. AGARWAL BH, CABEBE FG: Renal acidification in elderly subjects. *Nephron* 26:291-295, 1980.
53. PASCUAL J, LIANO F, ORTUNO J: The elderly patient with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 6(2):144-153, 1995.
54. SHIMIZU MHM, TOLOSA EMC, MURILO S, SEGURO AC: Vitamin E protection against acute ischemic renal failure occurs only in old rats. *Ren Fail* 17:267, 1995.
55. CROCKCROFT DW, GAULT MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1980.

PERSPECTIVAS PARA A APLICAÇÃO DA IgG HUMANA PARA USO ENDOVENOSO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS RENAIS

Márcio Dantas
Ivan Fiore de Carvalho



INTRODUÇÃO

As preparações de gamaglobulina para uso endovenoso (IgGEV) consistem em imunoglobulinas humanas obtidas por fracionamento do plasma de pelo menos 1.000 indivíduos saudáveis (os fabricantes asseguram que são utilizados plasma de mais de 10.000 indivíduos/lote de IgGEV), contendo assim anticorpos presentes no sangue desses doadores. Seu uso clínico, geralmente em doses suprafisiológicas, está indicado na deficiência da classe IgG das imunoglobulinas e em uma série de doenças auto-imunes ou inflamatórias, geralmente graves. Sua utilização em doenças renais vem sendo tentada, mas a maioria dos relatos foram conduzidos de maneira não controlada e os resultados encontrados, conseqüentemente, têm sido heterogêneos. Todavia, foi observado que, em uma série de situações clínicas bem selecionadas, a aplicação da IgGEV pode resultar em benefício ao paciente.

Pretende-se aqui revisar os possíveis mecanismos de ação dessas preparações, bem como discutir seus efeitos e aplicação terapêutica nas nefropatias.

ASPECTOS HISTÓRICOS

A obtenção dessas preparações teve início durante a Segunda Guerra Mundial, quando foi desenvolvida uma técnica de fracionamento de proteínas plasmáticas a partir de "pool" de plasma de doadores de sangue, por crioprecipitação com etanol¹, visando produzir soluções de albumina para uso em pacientes hipovolêmicos. O plasma

humano fracionado por essa técnica resulta em várias frações^{1,2,3}, sendo que a fração II contém gamaglobulinas, principalmente IgG. O primeiro uso de gamaglobulina na prática clínica ocorreu em 1952, para tratar um paciente com agamaglobulinemia⁴, sendo escolhida a via subcutânea para aplicação, visto que essas preparações causavam efeitos colaterais importantes quando usadas por via endovenosa (EV), por apresentarem agregados de IgG que ativavam o sistema complemento, como verificado posteriormente⁵. A partir de então, essa modalidade terapêutica passou a ser a de escolha para pacientes portadores de deficiências de anticorpos da classe IgG⁵.

Na tentativa de se obter preparações de imunoglobulinas adequadas para uso EV, passou-se a realizar a digestão parcial da gamaglobulina com pepsina⁶, tratamento esse que preservava a atividade de ligação do anticorpo. Essa técnica de tratamento da imunoglobulina resultou no surgimento da primeira gamaglobulina disponível para uso EV sem efeitos colaterais importantes, mais recentemente classificada como sendo de primeira geração^{7,8}.

Posteriormente, na preparação das imunoglobulinas, passaram-se a utilizar outros métodos, tais como o tratamento com β -propiolactona, redução e alquilação, ou ainda sulfonação, tratamentos esses que resultavam em moléculas de IgG com tamanho molecular e função da porção Fab preservadas. No entanto, ainda assim a estrutura molecular ficava alterada e a atividade da porção Fc era perdida ou ficava reduzida. Essas formas de preparação resultaram nas imunoglo-

bulinas de uso EV referidas como sendo de segunda geração^{7,8}. Todavia, a utilização dessas gamaglobulinas quimicamente modificadas, apesar de apresentarem a propriedade de neutralizar toxinas exógenas em virtude de sua especificidade imunológica⁹, não conseguia alcançar capacidade ótima de opsonização e fagocitose por alteração da porção Fc, uma vez que os heterodímeros Fc-C3b são os mais importantes agentes em promover a opsonização¹⁰. Além disso, essas imunoglobulinas apresentavam outras propriedades (diversas das observadas com a molécula nativa) que limitavam seu uso clínico, tais como meia-vida plasmática reduzida, taxa de catabolismo fracional elevada e baixa concentração intravascular da substância¹¹.

A terceira e mais recente geração de gamaglobulinas para uso EV foi obtida por meio do tratamento do "pool" da fração II do plasma humano envolvendo passos técnicos diversos: cromatografia, tratamento em pH4 na presença de traços de pepsina, tratamento com detergentes e adições de estabilizantes (polietilenoglicol, albumina, açúcares etc). As imunoglobulinas assim processadas mantiveram tamanho e estrutura molecular inalterados, bem como a atividade das porções Fab e Fc conservada^{7,8}. Além dos cuidados no processamento em escala para a obtenção de moléculas tão próximas quanto possível da IgG nativa, os fabricantes devem atender as recomendações da Organização Mundial de Saúde e de outras agências supranacionais no que diz respeito à seleção de doadores de sangue e tratamento das preparações visando ao controle de doenças transmissíveis, particularmente as virais. Assim, em 1982, a Organização Mundial de Saúde estabeleceu os requisitos mínimos de uma preparação comercial de IgGEV para uso humano que consistem em: conter um mínimo de 1.000 doadores por lote como fonte plasmática; não apresentar agregados de IgG e as preparações devem estar livres de ativadores da pré-caliceína, cininas, plasmina e substâncias que potencialmente podem acumular-se no organismo; pelo menos 90% dos anticorpos devem ser compostos por molécula não modificada e intacta de IgG, mantendo a composição fisiológica de subclasses de IgG; não transmitir doenças virais e conter título mínimo de anticorpos (hepatite A, 1:1.000UI/ml e hepatite B, 0,1UI/ml); fornecer a declaração das modificações químicas dos anticorpos IgG que possam estar presentes¹². Por sua vez, a Comunidade Européia recomenda como origem do plasma o sangue recebido de doadores não-remunerados. Enfim, a maioria das imunoglobulinas utilizadas na prática clínica atualmente atendem esses requisitos.

APLICAÇÃO CLÍNICA DA IgGEV

A primeira observação de que o uso EV da gamaglobulina humana poderia trazer bons resultados, além da mera reposição de anticorpos, ocorreu quando foi administrada a pacientes portadores de púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), sendo verificada elevação importante dos níveis de plaquetas circulantes¹³. Posteriormente, verificou-se que a preparação para uso EV mostrava-se como alternativa vantajosa ao tratamento via intramuscular de pacientes com deficiências de anticorpos^{14,15} e também como agente imunomodulador no tratamento de doenças auto-imunes e inflamatórias sistêmicas¹⁶.

Na tentativa de se padronizar o uso de IgGEV, realizou-se um fórum, em 1990, onde se discutiu as indicações clínicas, as dosagens, as complicações possíveis e a qualidade das preparações comerciais disponíveis¹⁷. Com relação às indicações, concluiu-se que a IgGEV está indicada como terapia de reposição em pacientes com síndrome de imunodeficiência humoral primária, quando ocorre deficiência comprovada na produção de anticorpos da classe IgG. Nos receptores de transplante de medula óssea sob imunossupressão, a IgGEV é útil para tratar pneumonia intersticial (citomegalovírus) associada a ganciclovir e pode ter efeito protetor contra septicemias por germes gram-negativos e nas infecções locais. Pode também suprimir a reação enxerto contra hospedeiro em alguns pacientes. Nos pacientes com hipogamaglobulinemia associada à leucemia linfocítica crônica, a IgGEV pode diminuir o número de infecções, mas não tem efeito sobre a mortalidade. Na PTI, a IgGEV aumenta rapidamente a contagem de plaquetas tanto em crianças como em adultos, sem que se verifique, no entanto, efeito curativo na fase aguda ou crônica da doença. Na doença de Kawasaki, o tratamento com IgGEV associado com aspirina está indicado principalmente nos primeiros 10 dias, quando pode prevenir o desenvolvimento de aneurismas coronarianos. Além dessas, a IgGEV pode ser útil em outras situações, como, por exemplo, polineuropatias desmielinizantes inflamatórias crônicas, síndrome de Guillain-Barré, doenças convulsivas refratárias a tratamento em crianças e outras. Porém, foi ressaltada a necessidade de maior número de ensaios clínicos adequadamente controlados.

Mais recentemente, outro fórum voltou a discutir as indicações para o uso clínico da IgGEV¹⁸, que, de maneira geral, resultou em conclusões semelhantes às do fórum anteriormente citado¹⁷. Foi sugerido, entretanto, uma classificação em que prioriza a indicação da IgGEV em diferentes situações clínicas¹⁸.

Um dos grandes limitadores do uso da IgGEV é o envolvimento financeiro do tratamento bastante elevado, particularmente em nosso meio, onde seu custo é superior ao observado internacionalmente. Um trabalho investigou o custo-benefício desse tipo de tratamento na nefropatia IgA. Dentre três protocolos analisados (um apenas com IgGEV e dois com combinações diferentes de IgGEV e gamaglobulina via intramuscular), todos resultaram em ganho líquido positivo para o sistema de saúde¹⁹. Entretanto, o custo-benefício foi apenas moderado quando a IgGEV foi utilizada isoladamente, com a necessidade de doses mais elevadas. Ressalta-se apenas que nessa investigação não foi considerado qualquer benefício relacionado aos aspectos físicos e psicológicos.

MECANISMOS DE AÇÃO DA IgGEV

Apesar da eficácia da IgGEV em uma série de doenças, seus mecanismos de ação permanecem apenas parcialmente conhecidos. Saliou-se que suas ações seriam mais convenientemente divididas em efeitos precoces (observados nas primeiras horas até poucos dias após a aplicação de IgGEV) e tardios (observados nas primeiras semanas após sua aplicação)²⁰. Encontram-se entre os efeitos precoces: bloqueio funcional de receptores Fc nos macrófagos esplênicos; neutralização de auto-anticorpos circulantes; neutralização de superantígenos e toxinas que podem estar envolvidos na patogênese da doença específica (como sugerido na doença de Kawasaki); modulação da produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias; inibição da lesão mediada pelo complemento; alterações na solubilidade, taxa de depuração e propriedades inflamatórias de imunocomplexos circulantes. Encontram-se entre os efeitos tardios: sub-regulação seletiva ou estimulação de alguns clones de células B e seleção de repertórios de células T²⁰. Serão comentados a seguir aqueles que têm merecido maior destaque na literatura.

Entre os efeitos mais bem conhecidos, destaca-se a propriedade das imunoglobulinas de apresentarem ação idiótipo antiidiótipo. A primeira observação de que a IgGEV poderia apresentar essa ação foi obtida em 1984, quando se verificou rápida diminuição dos níveis de auto-anticorpos antifator VIII após sua administração em pacientes portadores de doença auto-imune antifator VIII²¹. Posteriormente, a redução dos níveis de auto-anticorpos também foi demonstrada em pacientes portadores de diversas doenças auto-imunes tratados com IgGEV, tais como a púrpura trombocitopênica idiopática^{22,23} e na vasculite sistêmica com auto-anticorpos anticitoplasma de

neutrófilo (ANCA)²⁴. Esse mecanismo de ação se assemelha ao aparecimento espontâneo de anti-idiotipos contra auto-anticorpos verificado no soro de pacientes que se recuperaram de doenças auto-imunes^{25,26,27}. Em adição, a literatura registra várias observações de que as preparações de IgGEV contêm anticorpos antiidiótipo contra uma variedade de auto-anticorpos patogênicos, tais como auto-anticorpos antifator VIII na hemofilia A adquirida²¹, antiglicoproteína de membrana de plaquetas na PTT²³, anticitoplasma de neutrófilo nas vasculites sistêmicas²⁴, anti-DNA no lúpus eritematoso sistêmico²⁵, antitireoglobulina nos pacientes com tireoidite de Hashimoto²⁸, anticélulas da linhagem de neuroblastoma nos pacientes com síndrome de Guillain-Barré e polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica²⁹ e antiendotélio na doença de Kawasaki³⁰. Quando não se observou ligação da porção F(ab')₂ das imunoglobulinas da IgGEV ao fragmento F(ab')₂ de um determinado auto-anticorpo responsável pela doença de um paciente, também não se verificou melhora clínica com uso de IgGEV²⁸. Outra evidência indireta é a existência de dímeros de IgG nas preparações de IgGEV refletindo reação idiótipo antiidiótipo e existência de anticorpos antiidiótipos³¹.

A razão da presença desses auto-anticorpos na IgGEV decorre do fato de essas preparações serem obtidas a partir do plasma de um número muito grande de doadores e, entre esses, provavelmente existem indivíduos que apresentaram formas subclínicas ou inativas de doenças auto-imunes, não expressas clinicamente justamente por possuírem esses anticorpos antiidiótipos^{25,27,32}. Assim, soro de pacientes contendo determinados auto-anticorpos conhecidos foi submetido à cromatografia por afinidade em coluna de Sepharose® conjugada com F(ab')₂ de IgGEV. A eluição ácida de F(ab')₂ retida na resina resultou em marcante aumento das concentrações de antifator VIII-c ou fator anti-hemofílico³³ e auto-anticorpos antitireoglobulina e anti-DNA³² no material eluído. Esses dados demonstraram a presença de F(ab')₂ na IgGEV com alta afinidade para o fragmento F(ab')₂ do auto-anticorpo.

Anticorpos antiidiótipos contra auto-anticorpos têm sido encontrados em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES)^{25,34}, auto-anticorpos antifator VIII²⁷, presença de fator reumatóide circulante³⁵, polineuropatia associada à gamopatia³⁶, tireoidite auto-imune³⁷, com *miastenia gravis*³⁸ e auto-anticorpos antifibrinogênio³⁹. Esses anticorpos antiidiótipos bloqueariam então o sítio de ligação do antígeno e o complexo imune formado seria depurado pelo sistema fagocítico mononuclear⁴⁰.

Além disso, há evidências de que indivíduos normais podem produzir pequenas quantidades de auto-anticorpos sem que isto resulte em doença e que o controle dos níveis de auto-anticorpos talvez se deva a uma rede organizada no sistema imune⁴¹.

Outro mecanismo de ação da IgGEV está relacionado ao bloqueio dos receptores Fc em macrófagos e células do sistema fagocítico mononuclear do fígado e baço. Assim, hemácias autólogas de cobaia, sensibilizadas com anticorpo de coelho anti-hemácia de cobaia, são eliminadas da circulação por meio de sua ligação aos receptores Fc dos macrófagos hepáticos (a porção Fc das moléculas de IgG do coelho que reveste a hemácia liga-se a receptores Fc do macrófago), sendo então fagocitadas⁴². Em um paciente com PTI, refratária ao tratamento conservador, foi administrado anticorpo monoclonal anti-receptor Fc γ e observou-se sensível aumento no número de plaquetas⁴³. Do mesmo modo, portadores dessa doença mostraram elevação no número de plaquetas circulantes quando tratados com IgGEV⁴³. Outros autores estudaram a depuração seqüencial de hemácias autólogas sensibilizadas com IgG anti-Rh(D) e marcadas com ^{99m}Tc em 4 pacientes adultos com PTI e que tinham sido tratados com IgGEV⁴⁴. Foi verificado aumento transitório do tempo de eliminação dessas hemácias em paralelo ao incremento no número de hemácias circulantes, achado esse sugestivo da interferência da IgGEV na eliminação mediada pelo receptor Fc. Em outro trabalho²², foram encontrados resultados semelhantes, também utilizando hemácias autólogas sensibilizadas com IgG anti-Rh(D) porém marcadas com ⁵¹Cr.

Outro mecanismo de ação reconhecido originou-se de observações nas quais a IgGEV interferiu com o sistema complemento. Foi verificado que a administração de IgGEV em cobaias não alterou os títulos séricos de C3 e CH₅₀, portanto, não induziu diminuição da disponibilidade dos componentes do complemento sérico⁴⁵. Entretanto, alguns autores apresentaram evidências de que a IgGEV deve interferir com a ativação da *via clássica* do sistema complemento em várias etapas. Também investigaram a eliminação *in vivo* de hemácias de cobaia marcadas com ⁵¹Cr e sensibilizadas com IgM de coelho, modelo este aceito como dependente do complemento e independente da competição de IgGEV com os receptores Fc. Os resultados mostraram que a eliminação dessas células foi significativamente reduzida nos animais tratados com IgGEV quando comparados com os controles. Como apontado acima, esses resultados não poderiam ser interpretados pela redução da disponibilidade de componentes do complemento sérico, pois os títulos de C3 e CH₅₀

permaneceram inalterados nos grupos de animais experimentais e controles. Entretanto, detectaram redução significativa da captação de C3 *in vitro* na presença de IgGEV, achado sugestivo, para os autores, de depressão cinética da captação desse componente.

No mesmo modelo experimental em cobaias, de eliminação de hemácias autólogas revestidas com anticorpo heterólogo, foi relatada inibição *in vitro* da captação de C3 e C4 induzida por IgGEV, inibição esta tanto mais intensa quanto maior sua dose, confirmando o resultado anterior⁴⁶. Posteriormente, investigou-se a captação de C1q em hemácias humanas sensibilizadas com IgG de coelho e incubadas com soro humano autólogo, com ou sem suplementação de IgGEV⁴⁷. Os resultados não indicaram diferenças na captação dessa subunidade de reconhecimento do componente C1 da *via clássica*. Portanto, a IgGEV não interferiu na fase de reconhecimento da *via clássica* do sistema complemento. Desde que C3b e C4b presentes nos complexos imunes modulam o consumo de C1 no soro e diante da possibilidade de a inibição de C3b e C4b induzida pela IgGEV mascarar secundariamente a captação de C1q, os autores trataram o soro humano com metilamina, substância dotada da propriedade de remover a atividade funcional de C3 e C4. Mesmo nessas condições, a ligação de C1q não foi alterada pela IgGEV.

Os efeitos da IgGEV sobre a produção de citocinas vêm sendo pesquisados por diferentes autores. Verificou-se em coelhos que a IgGEV inibiu a resposta febril⁴⁸. Em adição, foi demonstrado também que células de exsudato peritoneal de coelho estimuladas com lipopolissacarídeos eram inibidas em produzir interleucina-1 (IL-1) *in vitro* na presença de IgGEV. O mesmo grupo de pesquisadores investigou posteriormente como a IgGEV pode suprimir a produção *in vitro* de IL-1 e do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α)⁴⁹. Os resultados obtidos foram sugestivos da mediação desses efeitos pela ligação da porção Fc da IgG aos receptores Fc da gamaglobulina e conseqüente elevação de níveis intracelulares de AMPc (um mensageiro intracelular secundário que inibe a produção de TNF- α e IL-1).

Outros autores observaram a inibição da síntese de IL-6 por IgGEV, mas não de TNF- α , por monócitos estimulados por lipopolissacarídeos ou por *Borrelia burgdorferi*, efeito esse aparentemente não dependente de anticorpos anti-IL-6, de anticorpos neutralizadores de antígenos, ou do efeito citotóxico direto⁵⁰. Outras investigações evidenciaram estímulo da produção do antagonista do receptor de IL-1 por IgGEV, mas sem afetar a produção de IL-1b *in vivo*⁵¹

Em abrangente pesquisa sobre seu mecanismo de ação, foi demonstrado que a IgGEV induz diminuição da transformação blástica de células T, da expressão de receptor de IL-2, da proliferação de células T e da produção de algumas linfocinas por linfócitos T submetidos à ativação policlonal⁵². Entre as linfocinas estudadas [IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, interferon (IFN)- γ , TNF- β e fator estimulador de colônia granulócito-macrófago (GM-CSF)], o efeito de sub-regulação da síntese ocorreu em momentos diversos, conforme os diferentes estímulos para a ativação a que a célula T foi submetida. Outros estudos com preparações comerciais de IgGEV indicaram a existência de anticorpos contra vários superantígenos estafilocócicos⁵³. Alguns superantígenos têm potencial para estimular células T e foi relatada a capacidade da IgGEV em inibir esta proliferação. Esse efeito deveu-se à participação da porção F(ab')₂ e teve mediação anticorpo-específica. Os autores também verificaram que a IgGEV, além de interferir com um efeito tardio (proliferação) do superantígeno, pôde afetar a produção de IL-2, um efeito precoce desse estímulo. Esse efeito sugere ação direta da IgGEV sobre a neutralização do superantígeno. Também foi demonstrada a propriedade da IgGEV em neutralizar toxinas bacterianas em pacientes portadores de colite crônica recidivante induzida pela toxina de *Clostridium difficile*⁵⁴.

Quando células mononucleares de indivíduos saudáveis foram estimuladas com a exotoxina A pirogênica estreptocócica, apresentaram redução significativa da produção *in vitro* de várias linfocinas, principalmente IFN- γ e TNF- α na presença de IgGEV, bem como redução significativa de transformação blástica^{55,56}. Ao mesmo tempo, as sínteses de IL-1 e IL-8 ou mantiveram-se inalteradas ou aumentaram. Esse efeito não foi atribuído à neutralização do antígeno pela IgGEV, pois os mesmos achados de inibição das linfocinas ocorreram tanto nas células estimuladas na presença de IgGEV como também quando as células já haviam sido estimuladas e a IgGEV tinha sido acrescentada somente 24 horas após.

Mais recentemente, foi investigada a capacidade da IgGEV em reduzir *in vitro* a produção de IL-6 e de TNF- α por células estimuladas pela enterotoxina B estafilocócica⁵⁷. Além de se observar a presença de anticorpos anti-enterotoxina B na IgGEV, também foi demonstrado que a pré-incubação da enterotoxina com IgGEV neutralizava a ação estimulatória desta toxina sobre a produção daquelas citocinas, efeito esse dependente do fragmento F(ab')₂, mas não do fragmento Fc.

Por outro lado, a administração de IgGEV também pode estimular a liberação de citocinas.

Foi observado aumento de TNF- α associado a efeitos colaterais da IgGEV, tais como hipotensão e febre⁵⁸. Este efeito pode ser mediado pela ativação do receptor Fc pela IgGEV⁵⁷.

Recentemente, nosso grupo utilizou o modelo experimental de imunopneumopatia induzida por anticorpo antimembrana basal, que leva a uma pneumonite edematosa, hemorrágica e dependente do complemento, podendo ser letal em poucos minutos. À microscopia óptica, observa-se intenso edema perivascular e deposição linear em grande quantidade do anticorpo patogênico. Pudemos observar que a administração prévia *in vivo* de IgGEV, além de reduzir a lesão pulmonar e proteger o animal da morte, atenuou sensivelmente a deposição tanto do anticorpo antimembrana basal quanto de C3^{59,60}. Entretanto, resultados similares não foram verificados em outros modelos experimentais, como no choque de Forssman⁶¹ e na nefrite de Heymann passiva⁶². A razão dessa discrepância possivelmente está relacionada ao fato de se tratarem de modelos e animais diferentes utilizados nesses experimentos^{61,62}. Em contraste, a IgGEV foi capaz de, *in vitro*, dissociar o anticorpo depositado^{62,63,64}.

Outros efeitos possíveis da IgGEV podem ser decorrentes da modulação da função de células T e B, visto que anticorpos anti-CD5 estão presentes nas preparações de imunoglobulinas⁶⁶, e do aumento da atividade de células "natural killer"⁶⁷.

IgGEV NAS DOENÇAS GLOMERULARES

A literatura tem registrado a utilização da IgGEV em uma série de glomerulopatias primárias e secundárias.

Na glomerulonefrite membranosa idiopática, utilizando protocolo de 400mg/kg/dia durante três dias consecutivos, repetidos a cada três semanas e, posteriormente, 400mg/kg/dia a cada três semanas, mantidos até completar 20 ciclos, foi observado que quatro dentre cinco pacientes com síndrome nefrótica e função renal normal apresentaram remissão completa da proteinúria, enquanto remissão parcial foi observada apenas em um⁶⁵. Entretanto, na presença de algum grau de comprometimento da função renal, o benefício foi de menor proporção: dentre quatro pacientes, um apresentou remissão completa, dois remissões parciais e, em um, o quadro não se modificou. A redução da proteinúria foi verificada após um período médio de três meses do início do tratamento. Dentre os pacientes considerados como respondedores e que foram submetidos a uma nova biópsia renal, em todos se observou ausência dos depósitos de IgG e C3c, além de regressão do grau de estadiamento histopatológico.

A utilização de outro protocolo terapêutico (1 a 3 ciclos de IgGEV na dose de 10g/dia/6 dias) na mesma doença resultou em taxa de remissão de 57% contra 34% em um grupo tratado com esquema convencional de corticosteróide associado ou não a ciclofosfamida⁶⁸. Entretanto, não foi verificada alteração na sobrevida renal.

Na glomerulonefrite membranosa experimental (nefrite de Heymann passiva), níveis séricos suprafisiológicos de IgG (IgG caprina) administrados por via intraperitoneal induziram diminuição significativa da proteinúria, redução da deposição de C3c e do complexo C5b-9 em comparação com os animais controles⁶².

A IgGEV também foi utilizada em pacientes com nefropatia IgA primária e na púrpura de Henoch-Schönlein com indicadores de mau prognóstico⁶⁹. O esquema utilizado foi de 1g/kg/dia durante dois dias, repetidos mensalmente durante três meses consecutivos e, posteriormente, substituídos por imunoglobulina por via intramuscular. A proteinúria foi reduzida de 5,5g/24h para 2,2g/24h após a IgGEV, acompanhada de redução da hematúria e da taxa de declínio da função renal. O índice de atividade histológica, bem como a quantidade de depósitos de IgA e C3 mesangiais mostraram-se reduzidos naqueles pacientes avaliados com biópsia pós-tratamento. O mesmo grupo de pesquisadores relatou, posteriormente, que o uso de imunoglobulina polivalente, administrada apenas por via intramuscular em pacientes com as mesmas doenças, também se associou com redução da proteinúria porém sem modificar a taxa de filtração glomerular ou outros parâmetros bioquímicos e do sedimento urinário⁷⁰. Além disso, apesar de ter ocorrido diminuição no índice de atividade histológica, não houve modificação na intensidade dos depósitos mesangiais de IgA e C3. Ainda assim, os autores sugerem que o uso intramuscular de gamaglobulina pode ter efeito imunomodulador nessas doenças.

Na síndrome nefrótica por glomerulonefrite de lesões mínimas, trabalho duplo-cego cruzado relatou o efeito da administração de IgGEV associada a corticosteróides ou do uso isolado de corticosteróides em 10 crianças com múltiplas recidivas ou corticodependência⁷¹. Os resultados encontrados não mostraram diferenças no período de remissão subsequente entre ambos os tratamentos: corticosteróides isoladamente ou associado à IgGEV.

IgGEV NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença caracterizada por produção elevada de autoanticorpos e subsequentes formação e circulação

de imunocomplexos que participarão na lesão celular. Preparações de IgGEV, que contêm anticorpos antiidiotipos para DNA^{28,72,73} e antifosfolípidos⁷⁴, vêm sendo utilizadas no LES com resultados controversos^{64,73,75,76}.

Foram investigados nove casos de nefropatia lúpica com síndrome nefrótica, azotemia e classificação histopatológica, variando entre classes IV e V, refratários ao tratamento com metilprednisolona e ciclofosfamida⁶⁴. A esses pacientes foi administrada IgGEV (400mg/kg/dia por cinco dias consecutivos), observando-se redução significativa da proteinúria para valores não-nefróticos, dos níveis de auto-anticorpos e da concentração dos imunocomplexos circulantes e aumento da taxa de filtração glomerular, dos níveis séricos de C3, C4 e de CH₅₀. Em sete pacientes foi observada melhora clínica considerada como dramática. Biópsias adicionais revelaram melhora do aspecto histopatológico em alguns pacientes e redução dos depósitos glomerulares, principalmente de IgG, em todas as amostras. Diante da constatação de que a incubação *in vitro* dos cortes de congelamento dos rins com IgGEV produziu nítida redução dos depósitos glomerulares de imunoglobulinas⁶⁴ e complemento^{63,64}, vem sendo sugerido que parte dos efeitos da IgGEV seria decorrente da concentração sérica elevada de IgG, determinando uma situação de excesso de anticorpo, contribuindo para a solubilização e dissociação dos depósitos glomerulares, entre outros efeitos possíveis.

Outros autores verificaram rápida melhora clínica, redução de títulos séricos de anticorpo anti-DNA e de proteinúria após administração de suspensão purificada de IgG antiidiotipo contra idiotipos anti-DNA patogênico, aparentemente de maneira mais significativa do que após a administração de preparação polivalente de IgGEV⁷³.

É reconhecida na maioria dos pacientes a redução gradativa da sintomatologia do LES com a progressão para insuficiência renal terminal, mesmo após a interrupção terapêutica dos imunossuppressores⁷⁷. Entretanto, podem ocorrer recidivas da doença tanto com manifestações clínicas quanto apenas laboratorial que necessitem de reintrodução de tratamento específico. Assim, foram relatados dois casos de nefropatia lúpica com evolução para insuficiência renal crônica terminal que, mesmo em tratamento dialítico, voltaram a apresentar atividade clínica e laboratorial do LES (artralgia e febre em um paciente e pancitopenia e vasculite do sistema nervoso central e periférico no outro)⁷⁶. A aplicação de IgGEV induziu evidente melhora clínica e laboratorial em ambos os pacientes com a dose de 100mg/kg a cada quatro semanas durante dois meses consecutivos.

IgGEV NAS VASCULITES, GLOMERULONEFRITES NECROTIZANTES E OUTRAS NEFROPATIAS SECUNDÁRIAS

Dois casos de pacientes com vasculite sistêmica, glomerulonefrite necrotizante e com presença de ANCA circulante também foram tratados com IgGEV (500mg/kg/dia por quatro dias consecutivos)⁷⁸. Um dos casos foi bem caracterizado como granulomatose de Wegener e glomerulonefrite rapidamente progressiva. No outro, verificou-se hematúria, elevação da creatinina sérica, da proteinúria e dos níveis séricos de ANCAc. Em ambos os casos houve melhora clínica, da função renal e redução dos níveis de ANCAc após a aplicação de IgGEV. No segundo caso, após duas recidivas (uma delas caracterizada apenas pela elevação dos níveis séricos de ANCAc), também se verificou indução da remissão pela IgGEV. Os autores consideraram que a IgGEV, por conter anticorpos anti-idiotipos para ANCA, pode ter restaurado a normalidade do sistema imune.

Em outro trabalho, dentre sete pacientes com vasculite sistêmica, três com comprometimento renal caracterizado como glomerulonefrite necrotizante crescêntica, foi observado que a aplicação de IgGEV, apesar de ter reduzido a concentração sérica de ANCA e induzido melhora clínica importante em todos os pacientes, não pôde reverter o déficit de função renal. Apenas um paciente estabilizou temporariamente a função renal, mas, posteriormente, também evoluiu para insuficiência renal crônica terminal, como os demais²⁴.

Melhora clínica após a aplicação de IgGEV também foi descrita na polineuropatia inflamatória crônica associada à nefropatia (síndrome nefrótica) com presença de anticorpo antifator VIII⁷⁹.

IgGEV NA SÍNDROME HEMOLITICOURÊMICA E PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA

Em 1985, foi relatado que a IgG purificada a partir de soro de pacientes normais foi capaz de inibir *in vitro* a agregação plaquetária induzida por plasma obtido de crianças com síndrome hemoliticourêmica (SHU) na fase aguda⁸⁰. Em outro trabalho, foi verificado que a preparação de IgGEV neutralizava *in vitro* algumas citotoxinas envolvidas na patogênese da SHU, tais como a shiga toxina (produzida por *S. dysenteriae* tipo 1) e SLT-I (produzida por *E. coli* sorotipo O26:H11), mas não neutralizava a toxina SLT-II (produzida por *E. coli* sorotipo C600)⁸¹.

Entretanto, foi descrito benefício clínico com recuperação de parâmetros laboratoriais na púr-

pura trombocitopênica trombótica (PTT) com doses relativamente baixas de IgGEV (5g/dia por três dias consecutivos) em um caso⁸². Outros autores relataram remissão clínica e laboratorial obtida em três crianças com SHU após IgGEV (400mg/kg/dia por cinco dias consecutivos)⁸³. Mais recentemente, cinco crianças com quadro clínico típico de SHU pós-diarréia receberam IgGEV associada a "gabexate mesilate" (inibidor da "serine protease" sintética, que apresenta efeito inibitório sobre o sistema calicreína-cinina, sistema de coagulação e sobre as funções das plaquetas e neutrófilos)⁸⁴. O seguimento clínico mostrou sensível melhora na contagem de plaquetas e na função renal em todos os pacientes e, após dois anos de acompanhamento, a única anormalidade verificada foi hematúria microscópica em um único paciente.

IgGEV NAS INFECÇÕES NOS PACIENTES COM SÍNDROME NEFRÓTICA

Devido à maior suscetibilidade para infecções dos pacientes com síndrome nefrótica, alguns autores investigaram o efeito profilático da IgGEV, quando usada como tratamento de reposição de anticorpos nos pacientes adultos com esta síndrome. A IgGEV foi indicada quando verificado nível sérico de IgG inferior a 600mg/dl e sua aplicação mantida até atingir concentrações superiores a este valor. A manutenção dos níveis séricos de IgG acima dos valores supracitados associou-se à menor risco de infecções, nesses pacientes⁸⁵.

IgGEV NO TRANSPLANTE RENAL

A utilização da IgGEV no transplante renal vem sendo feita principalmente em duas situações: no tratamento das rejeições agudas corticorresistentes e no preparo de pacientes hipersensibilizados.

Assim, preparação de gamaglobulina humana, obtida a partir de um "pool" de sangue colhido do espaço retroplacentário após o parto, foi utilizada em transplante renal com resultados promissores, haja visto ter prolongado o tempo médio de sobrevida dos enxertos⁸⁶.

Outros autores verificaram que, naqueles pacientes transplantados renais com presença de anticorpos (anti-idiotipos) anti-HLA em circulação, ocorreu melhor sobrevida do enxerto, em contraste com os pacientes nos quais esses anticorpos não foram detectados e os enxertos tiveram menor sobrevida⁸⁷. Ressaltou-se que esses anticorpos estão presentes nas preparações de IgGEV.

Mais recentemente, foi demonstrado que a IgGEV pode inibir *in vitro* a citotoxicidade de an-

ticorpos anti-HLA, bem como induzir inibição prolongada da síntese desses anticorpos⁸⁸. Paralelamente, foi verificado que os soros de pacientes com insuficiência renal crônica terminal hipersensibilizados com anticorpos anti-HLA (classe D), e que receberam a aplicação de IgGEV *in vivo* apresentaram menor reatividade contra painel de células⁸⁹. Em outra investigação, verificou-se que esse efeito, de menor reatividade contrapainel, persistiu por período superior a três meses, associado à redução dos títulos séricos e da citotoxicidade dos anticorpos anti-HLA⁹⁰. Também na rejeição hiperaguda que ocorre no xenotransplante (coração de cobaia em ratos Lewis), a administração de IgGEV aumentou consideravelmente o tempo de sobrevivência do enxerto (97 minutos) em relação aos controles (8 a 13 minutos)⁹¹.

Com essas evidências prévias, a utilização da IgGEV passou a ser realizada nos receptores de transplantes humanos. Em estudo no qual a preparação de IgGEV foi incubada *in vitro* com o soro de 18 pacientes hipersensibilizados, observou-se que a reatividade desses soros contrapainel foi reduzida de um valor médio inicial de 77% (variação de 40 a 100%) para 35% (variação de 4 a 70%)⁹². Dentre os 18 pacientes, dois foram transplantados. Um deles, receptor de um segundo transplante renal, apresentava reatividade contrapainel de 95%. Após administração *in vivo* de IgGEV, a reatividade foi reduzida para 15%, o transplante realizado e o enxerto manteve boa função após dois anos. O segundo paciente, um receptor de coração com "crossmatch" incompatível, foi previamente tratado com IgGEV, tendo apresentado redução progressiva dos níveis de anticorpos anti-HLA. Após o transplante, apresentou um único episódio de rejeição humoral após cinco meses, que foi revertido após a aplicação de IgGEV.

Em outro trabalho, na preparação de quatro pacientes com insuficiência renal crônica e hipersensibilizados, foi administrada IgGEV, observando-se redução dos títulos séricos e da citotoxicidade dos anticorpos anti-HLA⁹³. Após o transplante, não ocorreu nenhum episódio de rejeição apesar de um paciente não ter apresentado redução da reatividade contrapainel, em contraste com os outros três.

Na tentativa de reverter 18 episódios de rejeição corticorresistente, Raimondi et al. administraram IgGEV na dose de 400mg/kg/dia por sete dias consecutivos⁹⁴. Observaram que, em vigência de rejeição, o nível sérico médio de creatinina foi de 3,18mg/dl (\pm 1,12mg/dl) e, 30 dias após a aplicação de IgGEV, havia diminuído para 2mg/dl (\pm 0,83mg/dl), semelhante ao nível basal de 1,87mg/dl (\pm 0,47mg/dl). Também administraram

IgGEV (500mg/kg/dia por cinco dias consecutivos) a um paciente com "crossmatch" positivo e verificaram sua negatificação após o terceiro dia⁹⁵. O transplante foi realizado, e após 10 meses o enxerto vinha se mantendo sem rejeição e com função renal normal.

No tratamento de rejeição aguda do transplante renal, resistente ao tratamento com corticosteróide, a IgGEV (500mg/kg/dia) foi associada a uma taxa de sucesso (72,7%) semelhante à do anticorpo monoclonal anti-CD3 (OKT3), o mesmo se verificando com a taxa de incidência de rejeição pós-tratamento⁹⁶.

COMPLICAÇÕES GERAIS ASSOCIADAS À IgGEV

Os efeitos colaterais decorrentes do uso de IgGEV são relatados com diferentes frequências. Em reunião realizada no National Institute of Health em 1990 sobre alguns aspectos do uso clínico da IgGEV, foi descrita variação de frequência de 1 a 15% de complicações (geralmente inferior a 5%)¹⁷, enquanto outros autores relataram até 59%⁹⁷. A maioria dos efeitos colaterais descritos foram autolimitados, consistindo em cefaléia, mialgia, calafrios, náuseas, vômitos, alterações na pressão arterial, taquicardia, reações de hipersensibilidade e anafiláticas. Entretanto, a frequência de efeitos colaterais graves foi baixa, incluindo hipotensão, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e trombose venosa profunda⁹⁷.

COMPLICAÇÕES RENAIS ASSOCIADAS À IgGEV

Apesar de incomuns, vários trabalhos registraram complicações renais decorrentes do uso de IgGEV. Em pacientes nefróticos, foi verificada elevação significativa dos níveis séricos de creatinina, mais pronunciada na presença de déficit de função renal prévio, mas que posteriormente retornou a seus valores iniciais⁹⁸. Não foi observada modificação na proteinúria nem no sedimento urinário. Os autores atribuíram parte desse efeito a uma ação da IgGEV de diminuir a secreção tubular de creatinina. Outros autores descreveram uma série de complicações em pacientes portadores de doenças neurológicas⁹⁷. Uma paciente com 62 anos com neuropatia diabética inflamatória e nefropatia leve apresentou insuficiência renal aguda oligúrica com creatinina sérica atingindo 6,5mg/dl, BUN de 62mg/dl e proteinúria de 21g/24h. Foi necessário tratamento dialítico, mas a função renal melhorou gradativamente. Os mesmos autores também relataram que uma paciente com 18 anos

com síndrome de Guillain-Barré, sem doença renal prévia, passou a apresentar proteinúria de 1,9g/24h um dia após a administração de IgGEV, ficando negativa após uma semana.

Relatos de piora da função renal associado a comprometimento respiratório também foram descritos em três casos, com intensidades variáveis de gravidade⁹⁹. Os autores sugeriram que o envolvimento renal foi conseqüente a uma lesão isquêmica secundária à redução do fluxo sanguíneo renal, por mecanismos não esclarecidos. Acreditaram haver pouca evidência para tratar-se de nefrite tubulointersticial ou outra lesão com mecanismo imunológico. Um dos pacientes submetidos à biópsia renal apresentava necrose tubular aguda. Esses efeitos se associaram com a utilização de uma preparação específica de IgGEV, o que sugeriria a presença de contaminantes, possivelmente agregados de IgG. Deve ser destacado também que dois pacientes já apresentavam insuficiência renal crônica leve.

Outros dois casos de insuficiência renal aguda pós-IgGEV, investigados com biópsias renais, também apresentavam necrose tubular aguda. Em ambos, já havia déficit funcional renal prévio e necessitaram de tratamento dialítico¹⁰⁰. Entretanto, os autores consideraram que as lesões histopatológicas observadas possivelmente foram decorrentes de lesão tubular induzida por alta carga de soluto, mecanismo esse já descrito anteriormente¹⁰¹. Além disso, foi demonstrado que a aplicação de IgGEV aumenta a viscosidade sérica, podendo comprometer o fluxo sanguíneo e criar condições para complicações tromboembólicas¹⁰².

Casos de exacerbação da doença de base associados à IgGEV também foram relatados. Assim, piora do quadro clínico foi observada em dois pacientes com LES (síndrome nefrótica e "rash" cutâneo) e em um paciente com púrpura de Henoch-Schönlein (exacerbação da hematúria e da proteinúria) após aplicação de IgGEV¹⁰³.

Um outro efeito deletério ao rim induzido pela IgGEV tornou-se evidente no caso de uma mulher de 39 anos com diagnóstico de crioglobulinemia mista IgM/IgG e glomerulopatia secundária à crioglobulinemia, cujas proteinúrias e manifestações sistêmicas e presença sérica de crioglobulinas remitiram após tratamento com prednisona¹⁰⁴. Cerca de 18 meses após, foi diagnosticado linfoma linfocítico "mal diferenciado", que foi tratado com clorambucil, prednisona e radioterapia por cinco anos subseqüentes. Devido à hipogamaglobulinemia G grave e às infecções, foi aplicada IgGEV e, 24 horas após, passou a apresentar oligúria e elevação progressiva dos níveis séricos de uréia e creatinina. A biópsia renal revelou nu-

merosos trombos hialinos nos capilares glomerulares e necrose glomerular compatível com nefropatia crioglobulinêmica mista aguda grave. Avaliação imuno-histoquímica com anticorpo antiidiótipo monoclonal, específico para a paraproteína do paciente, demonstrou a presença de fator reumatóide paraproteinêmico nos depósitos, sugerindo que o complexo IgM kappa-fator reumatóide, IgG e complemento provocaram a lesão renal. Os autores sugeriram então evitar a IgGEV em pacientes com neoplasias de células B e atividade sérica de fator reumatóide bem caracterizada.

Outros autores também relataram redução da função renal, associada ao uso de IgGEV, principalmente em pacientes que já apresentavam lesão renal prévia^{105,106,107,108}.

Enfim, seria prudente, na vigência de pacientes com disfunção renal, cuidadosa avaliação do estado de hidratação e da osmolalidade e velocidade de aplicação da preparação de IgGEV.

CONCLUSÃO

Foram revisados os possíveis mecanismos de ação e efeitos do uso endovenoso em dose alta das preparações de IgG humana. A utilização dessas preparações na nefrologia permanece ainda como indicação experimental, mas aplicações terapêuticas bem-sucedidas foram descritas nas glomerulonefrites, na nefropatia lúpica, nas vasculites e no transplante renal. Entretanto, apesar de os efeitos colaterais serem eventuais, foram relatadas situações de indução de piora da função renal, reversível, e exacerbação da doença de base. Assim, a indicação dessa modalidade terapêutica nas doenças renais deve ser feita de maneira criteriosa, visto que o custo é alto e, apesar de promissora, ainda são necessários estudos adequadamente controlados para a identificação definitiva dos benefícios e impacto real na evolução das nefropatias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COHN EF, STRONG LE, HUGHES Jr WL, MULFORD DJ, ASHWORTH JN, MELIN M, TAYLOR HL: Preparation and properties of serum and plasma proteins. IV. A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Am Chem Soc* 68:459-475, 1946.
2. KISTLER P, NITSCHMANN H: Large-scale production of human plasma fractions. Eight years experience with the alcohol fractionation procedure of Nitschmann, Kistler and Lergier. *Vox Sang* 7:414-424, 1962.
3. HEINZL S: Vom vollblut zum immunoglobulin. *Krankheitspharmazie* 10:47-50, 1989.
4. BRUTON OC: Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 9:722-727, 1952.

5. JANEWAY CA, ROSEN FS: The gamma globulins. IV. Therapeutic uses of gamma globulin. *N Engl J Med* 275:826-831, 1966.
6. SCHULTZE HE, SCHWICK G: Ueber neue möglichkeiten intravenöser gammaglobulin-applikation. *Dtsch Med Wochenschr* 87:1643-1650, 1962.
7. NYDEGGER UE: Evaluating the quality of immunoglobulin G preparations for intravenous therapy. *Vox Sang* 49 (Suppl 1):1-7, 1985.
8. MORELL A: Various immunoglobulin preparations for intravenous use. *Vox Sang* 51 (Suppl 2):44-49, 1986.
9. OURTH DD: Neutralization of diphtheria toxin by human immunoglobulin classes and subunits. *Immunochemistry* 11:223-225, 1974.
10. HÄSSIG A: Lucky strikes and mishaps in the development and clinical use of human immunoglobulins, in *Immunomodulation by Intravenous Immunoglobulin*, edited by Rewald E, Morell A, Casterton Hall, England, Parthenon Publishing Group, 1993, pp 15-22.
11. MORELL A, SCHÜRCH B, RYSER D, HOFER F, SKAVARIL F, BARANDUN S: *In vivo* behaviour of gamma globulin preparations. *Vox Sang* 38:272-283, 1980.
12. WHO MEMORANDUMS: Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice: Memorandum from an IUIS/WHO meeting. *Bull WHO* 60:43-47, 1982.
13. IMBACH P, BARANDUN S, d'APUZZO V, BAUMGARTNER C, HIRT A, MORELL A, ROSSI E, SCHÖNI M, VEST M, WAGNER HP: High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1:1228-1231, 1981.
14. AMMANN AJ, ASHMAN RF, BUCKLEY RH, HARDIE WR, KRANTMANN HJ, NELSON J, OCHS H, STIEHM ER, TILLER T, WARA DW, WEDGWOOD R: Use of intravenous gamma globulin in antibody immunodeficiency: results of a multicenter controlled trial. *Clin Immunol Immunopathol* 22:60-67, 1982.
15. PIROFSKY B: Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia. A review. *Am J Med* 76 (Suppl 3A):53-60, 1984.
16. BERKMAN AS, LEE ML, GALE RP: Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Ann Intern Med* 112:278-292, 1990.
17. NIH Consensus Conference: Intravenous Immunoglobulin. Prevention and treatment of disease. *JAMA* 264:3189-3193, 1990.
18. KELLER T, McGRATH K, NEWLAND A, GATENBY P, COBCROFT R, GIBSON J: Consensus statement, Indications for use of intravenous immunoglobulin. Recommendations of the Australasian Society of blood transfusion consensus symposium. *Med J Aust* 159:204-206, 1993.
19. DURAND-ZALESKI I, BASTUJI-GARIN S, ZALESKI S, WEIL B, ROSTOKER R: A cost analysis of the prevention of end-stage renal disease: immunoglobulin therapy for IgA nephropathy. *Med Decis Making* 16:326-334, 1996.
20. KAZATCHKINE MD: Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune and inflammatory disorders, in: *Immunoglobulins: Extending the Horizon. The Proceedings of a Satellite Symposium Held at the First Meeting of the European Haematology Association*, edited by Kazatchkine MD, Louwagie A, New York, USA, Parthenon Publishing Group, 1994, pp 11-22.
21. SULTAN Y, KAZATCHKINE MD, MAISONNEUVE P, NYDEGGER UE: Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (anti-haemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* II:765-768, 1984.
22. BUSSEL JB, KIMBERLY RP, INMAN RD, SCHULMAN I, CUNNINGHAM-RUNDLES C, NAIKON C, SMITHWICK EM, O'MALLEY J, BARANDUN S, HILGARTNER MW: Intravenous gammaglobulin treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 62:480-486, 1983.
23. BERCHTOLD P, DALE GL, TANI P, McMILLAN R: Inhibition of autoantibody binding to platelet glycoprotein IIb/IIIa by anti-idiotypic antibodies in intravenous gammaglobulin. *Blood* 74:2414-2417, 1989.
24. JAYNE DRW, DAVIES MJ, FOX CJV, BLACK CM, LOCKWOOD CM: Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet* 337:1137-1139, 1991.
25. ABDU NI, WALL H, LINDSLEY HB, HALSEY JF, SUZUKI T: Network theory in autoimmunity: *in vitro* suppression of serum anti-DNA antibody binding to DNA by anti-idiotypic antibody in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 67:1297-1304, 1981.
26. SULTAN Y, ROSSI F, KAZATCHKINE MD: Recovery from anti-VIII:c (anti-hemophilic factor) autoimmune disease is dependent on generation of anti-idiotypes against anti-VIII:C autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:828-831, 1987.
27. ROSSI F, JAYNE DRW, LOCKWOOD CM, KAZATCHKINE MD: Anti-idiotypes against anti-neutrophil cytoplasmic antigen autoantibodies in normal human polyspecific IgG for therapeutic use and in the remission sera of patients with systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 83:298-303, 1991.
28. DIETRICH G, KAZATCHKINE MD: Normal immunoglobulin G (IgG) for therapeutic use (intravenous Ig) contain antiidiotypic specificities against an immunodominant, disease-associated, cross-reactive idiotype of human anti-thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Invest* 85:620-625, 1990.
29. Van DOORN PA, ROSSI F, BRAND A, van LINT M, VERMEULEN M, KAZATCHKINE MD: On the mechanism of high-dose intravenous immunoglobulin treatment of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 29:57-64, 1990.
30. MEISSNER HC, SCHLIEVERT PM, LEUNG DYM: Mechanisms of immunoglobulin action: observations on Kawasaki syndrome and RSV prophylaxis. *Immunol Rev* 139:109-123, 1994.
31. TANKERSLEY DL, PRESTON MS, FINLAYSON JS: Immunoglobulin G dimer: an idiotype-anti-idiotype complex. *Mol Immunol* 25:41-48, 1988.
32. ROSSI F, KAZATCHKINE MD: Anti-idiotypes against autoantibodies in pooled normal human polyspecific Ig. *J Immunol* 143:4104-4109, 1989.
33. ROSSI F, SULTAN Y, KAZATCHKINE MD: Anti-idiotypes against autoantibodies and alloantibodies to VIII:C (anti-haemophilic factor) are present in therapeutic polyspecific normal immunoglobulins. *Clin Exp Immunol* 74:311-316, 1988.
34. TANIGUCHI O, CHIA DS, BARNETT EV: Auto-anti-anti-DNA antibodies from SLE patients and normals. *J Rheumatol* 11:291-297, 1984.
35. PASQUALI JL, URLACHER A, STORCK D: Idiotypic network: possible explanation of seronegativity in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 55:281-286, 1984.
36. PAGE N, MURRAY N, PERRUISSEAU G, STECK AJ: A monoclonal antibody against a human monoclonal IgM with specificity for myelin-associated glycoprotein. *J Immunol* 134:3094-3099, 1985.
37. SIKORSKA HM: Anti-thyroglobulin anti-idiotypic antibodies in sera of patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *J Immunol* 137:3786-3795, 1986.
38. LEFVERT AK, HOLM, G, SUNDÉN H, PIRSKANEN R: Cellular production of antibodies related to the acetylcholine receptor in myasthenia gravis: correlation with clinical stage. *Scand J Immunol* 25:265-273, 1987.
39. RUIZ-ARGUELLES A: Spontaneous reversal of acquired autoimmune dysfibrinogenemia probably due to an anti-idiotypic antibody directed to an interspecies cross-reactive idiotype expressed on antifibrinogen antibodies. *J Clin Invest* 82:958-963, 1988.

40. DWYER JM: Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* 326:107-116, 1992.
41. VARELA F, ANDERSSON A, DIETRICH G, SUNDBLAD A, HOLMBERG D, KAZATCHKINE M, COUTINHO A: Population dynamics of natural antibodies in normal and autoimmune individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:5917-5921, 1991.
42. UNKELESS JC: Function and heterogeneity of human Fc receptors for immunoglobulin G. *J Clin Invest* 83:355-361, 1989.
43. CLARKSON SB, BUSSEL JB, KIMBERLY RP, VALINSKY EJ, NACHMAN RL, UNKELESS JC: Treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura with an anti-Fcγ-receptor antibody. *N Engl J Med* 314:1236-1239, 1986.
44. FEHR J, HOFMANN V, KAPPELER U: Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by High-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 306:1254-1258, 1982.
45. BASTA M, LANGLOIS PF, MARQUES M, FRANK MM, FRIES LF: High-dose intravenous immunoglobulin modifies complement-mediated in vivo clearance. *Blood* 74:326-333, 1989.
46. BASTA M, FRIES LF, FRANK MM: High doses of intravenous Ig inhibit in vitro uptake of C4 fragments onto sensitized erythrocytes. *Blood* 77:376-380, 1991.
47. BASTA M, FRIES LF, FRANK MM: High doses of intravenous immunoglobulin do not affect the recognition phase of the classical complement pathway. *Blood* 78:700-702, 1991.
48. IWATA M, SHIMOZATO T, TOKIWA H, TSUBURA E: Antipyretic activity of a human immunoglobulin preparation for intravenous use in an experimental model of fever in rabbits. *Infect Immun* 55:547-554, 1987.
49. SHIMOZATO T, IWATA M, KAWADA H, TAMURA N: Human immunoglobulin preparation for intravenous use induces elevation of cellular cyclic adenosine 3':5'-monophosphate levels, resulting in suppression of tumour necrosis factor alpha and interleukin-1 production. *Immunology* 72:497-501, 1991.
50. ANDERSSON JP, ANDERSSON UG: Human intravenous immunoglobulin modulates monokine production in vitro. *Immunology* 71:372-376, 1990.
51. POUTSIKA DD, CLARK BD, VANNIER E, DINARELLO CA: Production of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1b by peripheral blood mononuclear cells is differentially regulated. *Blood* 78:1275-1281, 1991.
52. ANDERSSON UG, BJÖRK L, SKANSÉN-SAPHIR U, ANDERSSON JP: Down-regulation of cytokine production and interleukin-2 receptor expression by pooled human IgG. *Immunology* 79:211-216, 1993.
53. TAKEI S, ARORA YK, WALKER SM: Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. *J Clin Invest* 91:602-607, 1993.
54. LEUNG DYM, KELLY CP, BOGUNIEWICZ M, POTHOU-LAKIS C, LAMONT JT, FLORES A: Treatment with intravenously administered gamma globulin of chronic relapsing colitis induced by *Clostridium difficile* toxin. *J Pediatr* 118:633-637, 1991.
55. SKANSÉN-SAPHIR U, ANDERSSON J, BJÖRK L, ANDERSSON U: Lymphokine production induced by streptococcal pyrogenic exotoxin-A is selectively down-regulated by pooled human IgG. *Eur J Immunol* 24:916-922, 1994.
56. ANDERSSON J, SKANSÉN-SAPHIR U, SPARRELLID E, ANDERSSON U: Intravenous immune globulin affects cytokine production in T lymphocytes and monocytes/macrophages. *Clin Exp Immunol* 104 (Suppl 1):10-20, 1996.
57. TOUNGOUZ M, DENYS CH, GROOTE D, DUPONT E: In vitro inhibition of tumour necrosis factor-α and interleukin-6 production by intravenous immunoglobulins. *Br J Haematol* 89:698-703, 1995.
58. FARBER CM, CRUSIAUX A, SCHANDENÉ L, Van VOOREN JP, GOLDMAN M, DUPONT E, TASIAUX N: Tumour necrosis factor and intravenous gammaglobulins in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 72:233-236, 1994.
59. CARVALHO IF, SARTI W: Experimental immunological lung lesion in rats and guinea pigs studies on the mechanism of the pulmonary damage, in: *Immunopathology. VIIth International Symposium*, edited by Miescher PA, Basel, Switzerland, Schwabe & Co. Publishers, 1970, pp 366-376.
60. DANTAS M: Preparação de IgG humana para uso endovenoso inibe a ligação anticorpo-antígeno tissular em modelo experimental de lesão imunológica mediada pelo complemento. *Tese de Doutorado* apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 1997, pp 88.
61. BASTA M, KIRSHBOM P, FRANK MM, FRIES LF: Mechanism of therapeutic effect of high-dose intravenous immunoglobulin. Attenuation of acute, complement-dependent immune damage in a guinea pig model. *J Clin Invest* 84:1974-1981, 1989.
62. NANGAKU M, PIPPIN J, RICHARDSON CA, SCHULZE M, YOUNG BA, ALPERS CE, GORDON KL, JOHNSON RJ, COUSER WG: Beneficial effects of systemic immunoglobulin in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 50:2054-2062, 1996.
63. TOMINO Y, SAKAI H, TAKAYA M, MIURA M, SUGA T, ENDOH M, NOMOTO Y: Solubilization of intraglomerular deposits of IgG immune complexes by human sera or gamma-globulin in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 58:42-48, 1984.
64. LIJN CY, HSU HC, CHIANG H: Improvement of histological and immunological change in steroid and immunosuppressive drug-resistant lupus nephritis by high-dose intravenous gamma globulin. *Nephron* 53:303-310, 1989.
65. PALLA R, CIRAMI C, PANICHI V, BIANCHI AM, PARRINI M, GRAZI G: Intravenous immunoglobulin therapy of membranous nephropathy: efficacy and safety. *Clin Nephrol* 35:98-104, 1991.
66. VASSILEV T, GELIN C, KAVERI SV, ZILBER MT, BOUMSELL L, KAZATCHKINE MD: Antibodies to the CD5 molecule in normal human immunoglobulins for therapeutic use (intravenous immunoglobulins, IVIg). *Clin Exp Immunol* 92:369-372, 1993.
67. FINBERG RW, NEWBURGER JW, MIKATI MA, HELLER AH, BURNS JC: Effect of high doses of intravenously administered immune globulin on natural killer cell activity in peripheral blood. *J Pediatr* 120:376-380, 1992.
68. YOKOYAMA H, GOSHIMA S, OHTA S, TAKAEDA M, KOBAYASHI K, KIDA H: The short- and long-term outcome of membranous nephropathy treated by high-dose intravenous immune globulin therapy. (abstrat) *J Am Soc Nephrol* 8:100A, 1997.
69. ROSTOKER G, DESVAUX-BELGHITI D, PILATTE Y, PETIT-PHAR M, PHILIPPON C, DEFORGES L, TERZIDIS H, INTRATOR L, ANDRÉ C, ADNOT S, BONIN P, BIERLING P, RÉMY P, LAGRUE G, LANG P, WEIL B: High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Ann Intern Med* 120:476-484, 1994.
70. ROSTOKER G, DESVAUX-BELGHITI D, PILATTE Y, PETIT-PHAR M, PHILIPPON C, DEFORGES L, TERZIDIS H, INTRATOR L, ANDRÉ C, ADNOT S, BONIN P, BIERLING P, RÉMY P, LAGRUE G, LANG P, WEIL B: Immunomodulation with low-dose immunoglobulins for moderate IgA nephropathy and Henoch Schönlein purpura. *Nephron* 69:327-334, 1995.
71. ROWE PC, McLEAN RH, RULEY EJ, SALCEDO, JR, BAUMGARDNER RA, ZAUGG B, MELLITS ED, DeANGELIS C: Intravenous immunoglobulin in minimal change nephrotic syndrome: a crossover trial. *Pediatr Nephrol* 4:32-35, 1990.

72. SILVESTRI F, CAFFORIO P, DAMMACCO F: Pathogenic anti-DNA idiotype-reactive IgG in intravenous immunoglobulin preparations. *Clin Exp Immunol* 97:19-25, 1994.
73. SILVESTRI F, D'AMORE O, CAFFORIO P, SAVINO L, DAMMACCO F: Intravenous immune globulin therapy of lupus nephritis: use of pathogenic anti-DNA-reactive IgG. *Clin Exp Immunol* 104(Suppl 1):91-97, 1996.
74. CACCAVO D, VACCARO F, FERRI GM, AMOROSO A, BONOMO L: Anti-idiotypes against antiphospholipid antibodies are present in normal polyspecific immunoglobulins for therapeutic use. *J Autoimmunity* 7:537-548, 1994.
75. BALLOW M, PARKE A: The uses of intravenous immune globulin in collagen vascular disorders. *J Allergy Clin Immunol* 84:608-612, 1989.
76. BECKER BN, FUCHS H, HAKIM R: Intravenous immune globulin in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 5:1745-1750, 1995.
77. COPLON NS, DISKIN CJ, PETERSEN J, SWENSON RS: The long-term clinical course of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 308:186-190, 1983.
78. TUSO P, MOUDGIL A, HEY J, GOODMAN D, KAMIL E, KOYYANA R, JORDAN SC: Treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive systemic vasculitis and glomerulonephritis with pooled intravenous gammaglobulin. *Am J Kidney Dis* 20:504-508, 1992.
79. FÈVE AP, SMADJA D, RANCUREL G, LÈGER JM: Chronic inflammatory polyneuropathy associated with nephropathy and anti-factor VIII antibody: improvement with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psych* 55:975-980, 1992.
80. MONNENS L, VAN DE MEER W, LANGENHUYSEN C, VAN MUNSTER P, VAN OOSTROM C: Platelet aggregating factor in the epidemic form of hemolytic-uremic syndrome in childhood. *Clin Nephrol* 24:135-137, 1985.
81. ASHKENAZI S, CLEARY TG, LOPEZ E, PICKERING LK: Anticytotoxin-neutralizing antibodies in immune globulin preparations: potential use in hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 113:1008-1014, 1988.
82. WONG P, ITOH K, YOSHIDA S: Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 314:385-386, 1986.
83. SHETH KJ, GILL JC, LEICHTER H: High dose immunoglobulin (IG) infusions in hemolytic uremic syndrome (HUS).(abstract) *Kidney Int* 31:217, 1987.
84. KUSUNOKI Y, OKAWA M, NOBUMOTO K, WATANABE T, HAMADA I, TOCHIMARU H: Intravenous gabexate mesilate (IVGM) plus gammaglobulin (IVIG) treatment in childhood hemolytic uremic syndrome (abstract). *J Am Soc Nephrol* 7:1375, 1996.
85. OGI M, YOKOYAMA H, TOMOSUGI N, HISADA Y, OHTA S, TAKAEDA M, WADA T, NAITO T, IKEDA K, GOSHIMA S, TAKASAWA K, KOBAYASHI K: Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 24:427-436, 1994.
86. RIGGIO RR, CHEIGH JS, SUTHANTHIRAN M, STUBENBORD WT, FOTINO M, HASCHMEYER RH, STENZEL KH, RUBIN AL: Human gamma globulin enhances the survival of renal allografts. *Proc EDTA* 16:426-430, 1979.
87. REED E, HARDY M, BENVENISTY A, LATTES C, BREN-SILVER J, McCABE R, REEMSTMA K, KING DW, SUCIU-FOCA N: Effect of antiidiotypic antibodies to HLA on graft survival in renal-allograft recipients. *N Engl J Med* 316:1450-1455, 1987.
88. GLOTZ D, HAYMANN JP, FRANCOIS A, SANSONNETTI N, DRUET P: Inhibition of anti-HLA antibodies (ab) cytotoxicity and synthesis by intravenous polyclonal immunoglobulins (IVIg) (abstract). *J Am Soc Nephrol* 3:860, 1992.
89. YADIN O, SEKIYA NM, ETTENGER RB: Intravenous immunoglobulin (IVIg) reduces antibody responses in highly sensitized dialysis patients (abstract). *J Am Soc Nephrol* 3:887, 1992.
90. GLOTZ D, HAYMANN JP, SANSONETTI N, FRANCOIS A, MENOYO-CALONCE V, BARIETY J, DRUET P: Suppression of HLA-specific alloantibodies by high-dose intravenous immunoglobulins (IVIg). *Transplantation* 56:335-337, 1993.
91. LATREMOUILLE CJ, GENEVAZ D, HU MC, SCHUSSLER O, GOUSSEF N, MANDET C, BRUNEVAL P, HAEFFNER-CAVAILLON N, CARPENTIER A, GLOTZ D: Normal human immunoglobulins for intravenous use (IVIg) delay hyperacute xenograft rejection through F(ab')₂-mediated anti-complement activity. *Clin Exp Immunol* 110:122-126, 1997.
92. TYAN DB, LI VA, CZER L, TRENTO A, JORDAN SC: Intravenous immunoglobulin suppression of HLA alloantibody in highly sensitized transplant candidates and transplantation with a histoincompatible organ. *Transplantation* 57:553-562, 1994.
93. GLOTZ D, HAYMANN JP, NIAUDET P, LANT P, DRUET P, BARIETY J: Successful kidney transplantation of immunized patients after desensitization with normal human polyclonal immunoglobulins. *Transplant Proc* 27:1038-1039, 1995.
94. RAIMONDI E, CASADEI D, RIAL M, GOLDBERG J, GUARDIA O, NAJÚN C, HAAS E: Intravenous immunoglobulin high dose therapy (IVIGHD). A new therapeutic for rescue grafted kidneys. *J Am Soc Nephrol* 5:1031, 1994.
95. RAIMONDI E, CASADEI D, RIAL M, GOLDBERG J, NAJÚN C, HAAS E: Kidney transplantation in a positive cross-match (CM) patient treated with intravenous gamma globulin in high dose (IVIGHD).(abstract) *J Am Soc Nephrol* 5:1031, 1994.
96. CASADEI D, RIAL M, ARGENTO J, GOLDBERG J, RAIMONDI E: Preliminary results from a randomized and prospective study about immunoglobulin (IVIg) high doses vs. MoAb in the rescue of steroid resistant rejections (abstract). *J Am Soc Nephrol* 8:677A, 1997.
97. BRANNAGAN III TH, NAGLE KJ, LANGE DJ, ROWLAND LP: Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 47:674-677, 1996.
98. SCHIFFERLI J, LESKI M, FAVRE H, IMBACH P, NYDEGGER U, DAVIES K: High-dose intravenous IgG treatment and renal function. *Lancet* 337:457-458, 1991.
99. RAULT R, PIRAINO B, JOHNSTON JR, ORAL A: Pulmonary and renal toxicity of intravenous immunoglobulin. *Clin Nephrol* 36:83-86, 1991.
100. TAN E, HAJINAZARIAN M, BAY W, NEFF J, MENDEL JR: Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 50:137-139, 1993.
101. MORAN M, KAPSNER C: Acute renal failure associated with elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med* 317:150-153, 1987.
102. DALAKAS MC: High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 44:223-226, 1994.
103. JORDAN SC: Intravenous g-globulin therapy in systemic lupus erythematosus and immune complex disease. *Clin Immunol Immunopathol* 53(2Pt2):S164-S169, 1989.
104. BARTON JC, HERRERA GA, GALLA JH, BERTOLI LF, WORK J, KOOPMAN WJ: Acute cryoglobulinemic renal failure after intravenous infusion of gamma globulin. *Am J Med* 82:624-629, 1987.
105. DONATINI B: Transient renal dysfunction in diabetic patients after IVIg therapy.(letter) *J Intern Med* 232:376, 1992.
106. ELLIE E, COMBE C, FERRER X: High-dose intravenous immune globulin and acute renal failure. *N Engl J Med* 327:1032-1033, 1992.
107. KOBOSKO J, NICOL P: Renal toxicity of intravenous immunoglobulin. *Clin Nephrol* 37:216-217, 1992.
108. PHILLIPS AO: Renal failure and intravenous immunoglobulin (letter). *Clin Nephrol* 37:217, 1992.

ENVOLVIMENTO RENAL NA SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE

Américo Lourenço Cuvello Neto
Myrthes Anna Maragna Toledo Barros
Rui Toledo Barros



INTRODUÇÃO

Descrita por Graham Hughes no início da década de 80¹, a síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) é caracterizada pela presença de anticorpos com especificidade dirigida para fosfolípidos, proteínas plasmáticas ligadas a fosfolípidos aniônicos ou proteínas plasmáticas isoladas². Os pacientes desenvolvem, freqüentemente, trombozes arteriais e venosas, perdas fetais recorrentes e trombocitopenia. A SAF é denominada **primária** quando ocorre isoladamente ou **secundária** quando associada ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a outras doenças reumatológicas, infecciosas ou induzidas por drogas (Tabela 9.1).

ESPECTRO DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES

Os anticorpos antifosfolípidos constituem um grupo heterogêneo de imunoglobulinas que diferem entre si quanto ao isótipo, especificidade antifosfolípídica, características imunoquímicas, ligação a co-fatores protéticos e patogenicidade.

Os antígenos envolvidos na produção destes anticorpos ainda não são completamente conhecidos. Eles podem ligar-se diretamente a fosfolípidos aniônicos, como fosfatidilserina, ácido fosfatídico, fosfatidiletanolamina e fosfatidilinositol. Entretanto,

Tabela 9.1 – Síndrome do anticorpo antifosfolípide secundária.

Doenças auto-imunes

LES, lúpus discóide, doença "lupus like"
Doença mista do tecido conjuntivo, esclerodermia
Artrite reumatóide, síndrome de Sjögren
Púrpura trombocitopênica auto-imune
Tireoidite auto-imune, *Myasthenia gravis*, esclerose múltipla

Neoplasias

Timoma, carcinomas (em vários sítios)
Leucemias, linfomas, gamopatias monoclonais

Drogas

Procainamida, hidralazina, (β-bloqueadores
Quinidina, quinino, fenitoína, fenotiazinas
Altas doses de α-interferon, anticoncepcional oral

Doenças infecciosas

Sífilis, doença de Lyme, tuberculose
Endocardite bacteriana, pneumonia por *Mycoplasma*
HIV, hepatites virais, parvovirose, citomegalias
Malária, hanseníase

Miscelânea

Arterite temporal, poliarterite nodosa, arterite de Takayasu
Púrpura de Henoch-Schönlein, febre reumática, sarcoidose
Doença inflamatória intestinal, síndrome de Guillain-Barré

na maioria das vezes, parecem necessitar de cofatores, como a beta-2-glicoproteína I (β_2 -GPI), a protrombina, as proteínas C e S, estando dirigidos para epítomos previamente expostos em proteínas plasmáticas ou que foram gerados após a ligação destas proteínas a fosfolípidos³.

DETECÇÃO DOS ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES

Tradicionalmente, têm sido utilizados três ensaios principais para a detecção de anticorpos associados à SAF. Dois deles, um para detecção de anticorpos anticardiolipina (aCL) e outro para anticoagulantes lúpicos (AL), são considerados testes-ouro para o diagnóstico sorológico da doença⁴.

TESTE SOROLÓGICO FALSO-POSITIVO PARA LUES (VDRL POSITIVO E FTABS NEGATIVO)

Em 1906, Wasserman et al. descreveram, pela primeira vez, "reaginas" no soro de pacientes com lues capazes de ligar-se a um antígeno presente em extratos obtidos de coração de boi e que, posteriormente, foi denominado cardiolipina. Nos anos seguintes, foi constatado que anticorpos aCL poderiam ser os responsáveis por testes VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) falso-positivos em indivíduos que nunca tinham tido lues, uma vez que o extrato utilizado constituía uma mistura de cardiolipina, lecitina e colesterol. A análise subsequente destes pacientes permitiu a caracterização de resultados VDRL falso-positivos **transitórios**, que ocorrem após processos infecciosos, ou **persistentes**, associados ao LES e à síndrome de anticorpo antifosfolípide⁴.

Em algumas pacientes lúpicas, o teste VDRL falso-positivo está relacionado a perdas fetais recorrentes, além de maior prevalência de eventos trombóticos, *livedo* reticulares e enxaqueca. No entanto, por sua baixa sensibilidade e especificidade, o teste do VDRL não deve ser utilizado como critério sorológico único no rastreamento da SAF⁴.

ANTICOAGULANTES LÚPICOS (AL)

Constituem anticorpos contra proteínas plasmáticas ligadas a fosfolípidos aniônicos. Embora sua presença no soro esteja relacionada mais frequentemente a fenômenos tromboembólicos, foram paradoxalmente denominados anticoagulantes por serem capazes de bloquear *in vitro* o complexo protrombinase².

A atividade de anticoagulante lúpico pode ser analisada por meio da combinação de testes de

rastreamento capazes de demonstrar prolongamento do tempo de coagulação dependente de fosfolípidos. Os ensaios mais utilizados são o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), o teste de diluição com veneno de víbora de Russell, o teste de inibição da tromboplastina tecidual, o tempo de coagulação do caolim e, mais raramente, o tempo de protrombina. No entanto, nenhum destes testes de rastreamento é sensível o suficiente para ser empregado isoladamente. Se algum deles estiver alterado, a presença de um inibidor da coagulação pode ser demonstrada quando as anormalidades não forem corrigidas ao se diluir o plasma do paciente em plasma normal sem plaquetas a 1:1, procedimento este que corrigiria alterações devidas a deficiências de fatores de coagulação. Por outro lado, a alteração do tempo de coagulação pode ser revertida pela incubação do soro estudado com fosfolípidos de fase hexagonal, que neutralizam o inibidor^{2,4}.

ANTICORPOS ANTICARDIOLIPINA

Na década de 80, foram desenvolvidas técnicas imunológicas mais sensíveis que o teste do VDRL para a detecção de anticorpos aCL, tais como radioimunoensaio de fase sólida e testes imunoenzimáticos. Estes ensaios permitiram a detecção de vários isótipos (IgG, IgA e IgM) e subclasses (IgG_{1,2,3,4}) de anticorpos com especificidade para cardiolipina, fosfolípidos específicos e co-fatores protéicos, como a β_2 -GPI⁵. Em 1990, foi demonstrado que o anticorpo aCL detectado por ELISA não era específico para a cardiolipina isoladamente, uma vez que anticorpos IgG purificados, obtidos de pacientes positivos para aCL, não se ligavam à cardiolipina, a menos que um co-fator estivesse presente. Este foi identificado como a β_2 -glicoproteína I, uma apolipoproteína plasmática que se liga a fosfolípidos envolvidos em diversas etapas da cascata da coagulação⁶.

Anticorpos do isótipo IgG anti β_2 -GPI em altos níveis estão mais frequentemente associados a doenças auto-imunes e tromboes. Por outro lado, aqueles associados a doenças infecciosas pertencem, principalmente, à classe IgM, estão presentes em títulos baixos e, em geral, não se correlacionam a eventos trombóticos⁷.

PATOGÊNESE

A patogênese da trombose na SAF é multifatorial. Durante muitos anos, a idéia prevalente era a de que os anticorpos dirigidos contra fosfolípidos da membrana de células do endotélio vascular seriam responsáveis pelos eventos trombóticos. Dados

QUADRO CLÍNICO

A SAF pode se manifestar por uma grande variedade de manifestações clínicas, apresentando desde alterações dermatológicas, até comprometimento cardiovascular (Tabela 9.2).

O envolvimento renal na SAF ocorre por volta de 25% dos pacientes que desenvolvem a sua forma primária¹⁰. O quadro clínico mais encontrado é o de hipertensão arterial, com predomínio do sexo feminino (proporção 4:1), não sendo incomum a transformação para a forma maligna. Proteinúria abaixo do nível nefrótico é a mais comum, embora perda proteica acima de 3,5g/24 horas também seja observada, sem associação com trombose venosa. Frequentemente, acompanha-se de déficit funcional renal discreto^{11,12}. Trombose arterial com infarto renal pode ocorrer, apresentando-se com dor lombar lancinante, hematúria e elevação aguda dos níveis de creatinina¹³. Nos cinco casos publicados por Mandreoli e Zucchelli, dois pacientes tinham comprometimento vascular renal por fibrodilasia¹⁴. Na maioria das vezes, a trombose venosa evolui de forma mais silenciosa, com perda discreta da função renal. Anticorpos antifosfolípide são encontrados com alta frequência em pacientes lúpicas, 31% das quais apresentam AL e 40 a 51% possuem anticardiolipina¹⁵. Por outro lado, menor correlação histopatológica foi observada em uma série publicada por Farugia et al., na qual apenas 15% das pacientes apresentavam lesão renal¹⁶. A sorologia positiva está relacionada a pior prognóstico nas lúpicas, por de-

mais recentes, entretanto, sugerem que estes anticorpos, na realidade, sejam específicos para proteínas plasmáticas, como, por exemplo, a β^2 -GPI. Esta proteína liga-se a fosfolípidos do endotélio, especialmente fosfatidilserina e fosfatidilinositol⁵, atuando como o verdadeiro antígeno, uma vez que a cardiolipina e os fosfolípidos de um modo geral são pouco antigênicos. A β^2 -GPI (apolipoproteína H) age inibindo a ativação da cascata de coagulação e a conversão de protrombina-trombina; também interfere com a adenosina difosfato, induzindo o aumento da agregação plaquetária, além de bloquear a ativação da proteína C. Alguns pacientes apresentam anticorpos somente contra β^2 -glicoproteína I com anticoagulante lúpico e anticardiolipina negativos^{6,7}. Com a ampla aceitação destas observações, muitos autores têm sugerido a mudança do termo síndrome de anticorpo antifosfolípidos para síndrome antifosfolípide-proteína ou antico-fator de fosfolípidos. Outros co-fatores da cascata da coagulação reconhecidos pelos anticorpos antifosfolípidos como antígenos incluem a protrombina e as proteínas C e S⁴.

Outros mecanismos descritos referentes ao efeito anticoagulante dos anticorpos antifosfolípidos incluem: maior ativação do endotélio vascular, resultando no aumento da adesão de monócitos e plaquetas ativadas; exacerbação da expressão do fator tecidual na superfície de monócitos, que constitui o principal iniciador da coagulação *in vivo*; inibição da atividade da proteína C, da proteína S e de outros fatores da coagulação^{8,9}.

Tabela 9.2 – Manifestações clínicas da síndrome do anticorpo antifosfolípide.

Pele Livedo reticulares, úlceras de membros inferiores, gangrena digital	Rins Microangiopatia trombótica, trombose de veia e de artéria renais, maior incidência de trombose de acesso para hemodiálise e enxertos renais
Fígado Síndrome de Budd-Chiari, hepatomegalia, elevação de enzimas hepáticas, infarto hepático	Coração Infarto agudo do miocárdio, arritmias, morte súbita, miocardiopatia
Intestino Trombose de alças intestinais, isquemia intestinal, hemorragia digestiva	Endocárdio* Vegetações valvares, insuficiência e estenose mitral, trombos intracavitários
Pulmão Tromboembolismo pulmonar, hipertensão pulmonar	Olhos Trombose de veia e/ou artéria retiniana
Sistema nervoso central Acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, demência após infartos múltiplos	Obstétrica Perda fetal recorrente
Membros Tromboflebite, isquemia, gangrena, trombose venosa profunda	Hematológica Anemia hemolítica microangiopática
	Adrenais Doença de Addison, hipoadrenalismo

* Mais comum na síndrome antifosfolípide secundária ao LES.

envolverem com maior frequência quadros de comprometimento do sistema nervoso central, trombose de vários territórios e trombocitopenia. Kincaid-Smith et al. descreveram quadro de microangiopatia trombótica em lúpicas grávidas com antifosfolípide positivo, observando forte correlação com insuficiência renal no pós-parto¹⁷.

Anticorpos antifosfolípide podem ocorrer em pacientes renais crônicos em programa de hemodiálise. A presença destes anticorpos está relacionada à maior frequência de trombose de acesso vascular. Em recente estudo, Brunet et al. avaliaram 97 pacientes em hemodiálise, encontrando anticoagulante lúpico em 16,5% e anticardiolipina em 16%, sendo que a prevalência de tromboses foi de 62% nos indivíduos com sorologia positiva e de 26% naqueles sem estes anticorpos¹⁸. Existe uma certa variabilidade na ocorrência de tromboses, sendo maior nos portadores de enxertos vasculares do que nos de fístulas arteriovenosas nativas¹⁹. Prakash et al. realizaram um corte seccional e estudaram por 6 meses pacientes em hemodiálise, observando aumento do título de IgG aCL em 22% de 76 pacientes com enxerto, enquanto apenas um paciente (6%) apresentou este aumento com fístula nativa²⁰. Os mecanismos através dos quais os enxertos aumentam os títulos de anticorpos antifosfolípides ainda não estão esclarecidos, havendo forte relação entre a ocorrência de trombose destes acessos com títulos altos de IgG aCL.

A presença de anticardiolipina em pacientes lúpicas submetidas a transplante renal está relacionada ao aumento da taxa de eventos trombóticos. Radhakrishnan et al. realizaram análise retrospectiva de dois anos em 13 lúpicas transplantadas renais (8 sorologicamente positivas para aCL e 5 negativas), tendo observado 4 eventos trombóticos no primeiro grupo, dos quais 2 no enxerto renal²¹.

Finalmente, Asherson e Pietle descreveram em 31 pacientes uma variante clínica da SAF: a síndrome catastrófica do anticorpo antifosfolípide, caracterizada pelo quadro devastador de múltiplas oclusões vasculares (pelo menos três territórios acometidos), inclusive com infartos renais levando à insuficiência e com mortalidade de 60%²².

DIAGNÓSTICO

Ainda não está totalmente esclarecido se os anticorpos antifosfolípides constituem agentes causais ou epifenômenos. Na prática clínica, sua detecção constitui o único teste sorológico confiável para o diagnóstico da SAF. Até o momento, somente os ensaios para anticorpos aCL e AL estão disponíveis comercialmente, embora o teste para determinação de anticorpos anti- β_2 -GPI já esteja sendo utilizado em centros de pesquisa³.

Tabela 9.3 – Critérios de Asherson et al. para classificação e diagnóstico da síndrome do anticorpo antifosfolípide¹⁰.

Clínicos

- Trombose arterial e/ou venosa
- Perda fetal recorrente
- Trombocitopenia

Laboratoriais

- IgG aCL (título alto ou moderado)*
- IgM aCL (título alto ou moderado)
- Anticoagulante lúpico

Condições

- O paciente para ser diagnosticado deve ter no mínimo um evento clínico e achado laboratorial positivo
- Os anticorpos antifosfolípides devem ser positivos em pelo menos duas ocasiões com intervalo maior de três meses
- Deve-se afastar causas secundárias (LES ou outras doenças auto-imunes) para o diagnóstico de SAF primária. O seguimento destes pacientes deve ser superior a cinco anos.

* Títulos positivos para IgG aCL têm maior valor do que os IgM aCL, além de estarem mais correlacionados com eventos trombóticos.

Não há critérios universalmente aceitos para o diagnóstico da síndrome antifosfolípide. Asherson et al., em 1989, descreveram alguns critérios para a classificação e o diagnóstico desta doença (Tabela 9.3)¹⁰, que são basicamente realizados com a história clínica e os achados laboratoriais. Existe unanimidade entre os autores quanto ao uso do prolongamento do TTPA como exame de rastreamento para pacientes com história clínica de trombose, perdas fetais recorrentes e trombocitopenia. No entanto, a interpretação dos resultados dos ensaios para a detecção de anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico ainda não está bem estabelecida.

Apesar de numerosas tentativas de padronização do teste para aCL, existem diversas dificuldades, como por exemplo: a determinação do "cutoff" positivo, o significado de títulos baixos deste anticorpo, as flutuações de títulos em um mesmo paciente e as discordâncias de resultados entre vários laboratórios. Alguns autores têm considerado apenas títulos médios ou altos como relevantes, embora outros também valorizem títulos baixos. Cabe salientar que tem sido observada uma relação "dose-efeito", uma vez que títulos altos de anticorpos aCL correlacionam-se com maior número de eventos trombóticos. Por outro lado, muitos pacientes com SAF bem documentada podem, eventualmente, se tornarem soronegativos, o que torna a interpretação dos títulos mais difícil^{3,4}.

Os anticorpos anticardiolipina também podem estar presentes em algumas condições não

associadas à SAF, como por exemplo: doenças auto-imunes (LES, artrite reumatóide), processos infecciosos (lues e AIDS) e uso de psicotrópicos. Nestes casos, não há dúvida que a presença destes anticorpos tem maior probabilidade de estar associada à SAF em pacientes com doenças auto-imunes do que em indivíduos com processos infecciosos ou sob uso de drogas⁴.

Com frequência, a interpretação do teste do anticoagulante lúpico também apresenta dificuldades para o diagnóstico clínico: nem todos os laboratórios utilizam ensaios para TTPA suficientemente sensíveis para a detecção de anticorpos AL e nenhum dos ensaios disponíveis é sensível para ser utilizado isoladamente, sendo necessários múltiplos testes (TTPA, teste de diluição com veneno de víbora de Russell, teste da tromboplastina tecidual, tempo de coagulação do caolim); além do mais, os testes não são confiáveis em pacientes anticoagulados com warfarina⁴.

Apesar das dificuldades para a detecção de anticorpos AL e aCL, não há dúvida que estes testes são de grande valia para o manejo de pacientes com eventos trombóticos, perdas fetais recorrentes ou doenças de difícil diagnóstico. No caso de haver forte suspeita clínica de SAF na vigência de todos os testes negativos, a literatura recomenda que os mesmos sejam repetidos em outras ocasiões. Finalmente, se a dúvida persistir, o mais indicado é recorrer a centros de pesquisa onde o teste para a detecção de anticorpo anti- β_2 -GPI esteja disponível.

Nos exames de avaliação renal, além da proteinúria discreta e pequena perda funcional, pode-se observar hematúria com dismorfismo eritrocitário. A análise histológica do tecido renal em paciente com quadro agudo da SAF (por exemplo, na síndrome catastrófica) caracteriza-se pela presença de trombos nos capilares glomerulares, mesangiólise e interposição mesangial nas paredes dos capilares glomerulares, correspondendo ao quadro de microangiopatia trombótica. Nos vasos pode haver espessamento mucóide intimal reativo, fibrose subendotelial e hiperplasia da camada média. Na imunofluorescência (IF) observa-se depósitos de fibrinogênio e C₃. Passado o surto de microangiopatia pode-se detectar somente um quadro cicatricial com glomérulos retraídos com aumento do espaço de Bowman, traduzindo a isquemia glomerular, além da progressão e do agravamento do quadro vascular, que se correlaciona clinicamente com a piora da hipertensão. A IF nesta fase, na maioria das vezes, é negativa¹¹. No Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, foram biopsiadas 6 pacientes portadoras da forma primária da SAF e que, clinicamente,

apresentavam quadro de hipertensão arterial moderada ou grave, *livedo reticularis* (2 casos), disfunção renal, além de perdas fetais e/ou fenômenos trombóticos no passado. O achado histológico mais freqüente foi o da assim chamada fase "cicatricial" da microangiopatia trombótica, que também se acompanhava de arteriosclerose e de isquemia glomerular.

O diagnóstico diferencial é feito com outras causas de microangiopatia trombótica: síndrome hemolítica urêmica, púrpura trombótica trombocitopênica, esclerodermia e hipertensão maligna. No quadro agudo da SAF sistêmica, que corresponde à síndrome catastrófica, a semelhança com estas entidades é muito grande, fazendo supor que existam fenômenos etiopatogênicos comuns, que teriam, por via final, a agressão ao endotélio da microcirculação.

TRATAMENTO

O tratamento da SAF independe da presença ou não de envolvimento renal. A anticoagulação plena parece ser a medida mais eficaz de mudança na história natural desta doença. Khamashita et al. acompanharam 147 pacientes com SAF primária e secundária a LES, durante 12 meses. O tratamento com warfarina (com INR > 3), com ou sem baixas doses de aspirina (75mg/dia) foi mais eficaz ($p < 0,001$) do que o tratamento com baixa dose de warfarina (INR < 3) com ou sem dose baixa de aspirina, na prevenção de eventos trombóticos recorrentes²³. Todavia, este tipo de intervenção terapêutica destina-se a pacientes que já tiveram algum evento trombótico. Não há dados na literatura mostrando benefícios da anticoagulação primária. Entretanto, existem algumas dúvidas no acompanhamento destes pacientes quanto ao tempo de administração do anticoagulante oral. Derksen et al. estudaram retrospectivamente 19 pacientes com SAF e episódios tromboembólicos recorrentes, com acompanhamento médio de 93 meses, divididos em períodos com e sem anticoagulante oral, tendo observado eventos trombóticos em 12 pacientes. Utilizando o método de Kaplan-Meier, a probabilidade de sobrevida sem eventos trombóticos em 8 anos foi de 100% (INR 2,5-4,0). Todavia, após a retirada do anticoagulante oral, a probabilidade de recorrência de trombose foi de 50% e 78% em 2 e 8 anos, respectivamente²⁴. As desvantagens do uso de anticoagulante oral são o risco de sangramento (7,1 e 1,7 eventos/ano para sangramentos em geral ou graves, respectivamente) e a dificuldade de ajuste do INR, pois vários fatores interferem na terapêutica com warfarina, como dieta e absorção gastrintestinal irregular.

Especificamente para o envolvimento renal desta síndrome, corticóides e imunossupressores não mostraram eficácia na forma primária. Em pacientes com LES, houve normalização dos títulos de anti-DNA e complemento, mas sem redução significativa dos títulos de IgG aCL. Pacientes com tromboes podem se beneficiar com esteróides se estiverem em atividade do LES. O controle adequado da pressão arterial tem impacto decisivo na progressão do déficit funcional renal. Os pacientes transplantados com anticorpos antifosfolípidos positivos, que já tenham apresentado algum evento trombótico no passado, devem receber anticoagulação oral no pós-transplante²⁵. Em renais crônicos com trombose de acesso para hemodiálise, a anticoagulação oral pode ser usada na prevenção de novos eventos trombóticos, embora exista um risco alto de sangramento neste grupo de indivíduos¹⁹. Alguns pacientes que desenvolvem insuficiência renal aguda podem responder a plasmaférese, indicada como tentativa de retirada de algum anticorpo patogênico. Entretanto, em um estudo relatando a utilização deste método em 12 pacientes, apenas dois recuperaram a função renal normal²⁶.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- HUGHES GRV: Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *BMJ* 287:1088-1091, 1983.
- LOCKSHIN MD: Pathogenesis of the antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 5:404-408, 1996.
- ROUBEY RAS: Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 39:1444-1454, 1996.
- PIETTE JC: 1996 diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors syndrome: a "mission impossible"? *Lupus* 5:354-363, 1996.
- KANDIAH DA, KRILLIS S: Beta 2-glycoproteína I. *Lupus* 3:207-212, 1994.
- CABRAL AR, AMIGO MC, CABIEDES J, ALARGON-SEGOVIA D: The antiphospholipid/cofactor syndrome: a primary variant with antibodies to β_2 glycoproteína-I but no antibodies detectable in standard antiphospholipid assays. *Am J Med* 101:472-481, 1996.
- MCNALLY T, MACKIE IJ, MACHIN SJ, ISENBERG DA: Increased levels of β_2 glycoproteína I antigen and β_2 glycoproteína I binding antibodies are associated with a history of thromboembolic complications in patients with SLE and primary antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 34:1031-1036, 1995.
- SIMANTOV R, LA SALA JM, LO SK, GHARAVI AE, SAMARITANO LR, SALMON JE, SILVERSTEIN RL: Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest* 96:2211-2219, 1995.
- CUADRADO MJ, LÓPEZ-PEDRERA C, KHAMASHTA MA, CAMPS MT, TINAHONES F, TORRES, HUGHES GRV, VELASCO F: *Arthritis Rheum* 40:834-841, 1997.
- ASHERSON RA, KHANASHTA MA, ORDI-ROS J, DERKSEN RH, MACHIN SJ, BARQUINERO J, OUTT HH, HARRIS EN, VILARDELL-TORRES M, HUGHES GR: The "primary", antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 68:366-374, 1989.
- AMIGO MC, GARCIA-TORRES R, ROBLES M, BOCHICHIO T, REYES PA: Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 19:1181-1185, 1992.
- SCOLARI F, SAVOLDI S, CONSTANTINO E, SPITTI C, FRANCESCHINI F, TARDANICO R, MORASSI L, MAIORCA R: Antiphospholipid syndrome and glomerular thrombosis in the absence of overt lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 8:1274-1276, 1993.
- POUX JM, BOUDET R, LACROIX P, JAUBERTEAU MO, PLOUIN PF, ALDIGIER JC, LENOUX-ROBERT C: Renal infarction and thrombosis of the infrarenal aorta in 35-year-old man with primary antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 27:721-725, 1996.
- MANDREOLI M, ZUCHELLI P: Renal vascular in patients with primary antiphospholipid antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 8:1277-1280, 1993.
- ALARCÓN-SEGOVIA D, DELEZÉ M, ORIA CV, SÁNCHEZ-GUERREIRO J, GÓMEZ-PACHECO L, CABIEDES J, FERNÁNDEZ L, DE LEON SP: Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 68:353-365, 1989.
- FARRUGIA E, TORRES VE, GASTINEAU MD, MICHET CJ, HILLEY KE: Lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus: a clinical and pathological study. *Am J Kidney Dis* 20:463-471, 1992.
- KINCAID-SMITH P, FAIRLEY KF, KLOSS M: Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Q J Med* 295:795-815, 1988.
- BRUNET P, AILLAUD MF, SAN MARCO M, PHILIP-JOET C, DUSSOL B, BERNARD D, JUHAN-VAGUE I, BERLAND Y: Antiphospholipid in hemodialysis patients relationships between lupus anticoagulant and thrombosis. *Kidney Int* 48:794-800, 1995.
- PRIETO LN, SUKI W: Frequent hemodialysis graft thrombosis: association with antiphospholipid antibodies. *Am J Kidney Dis* 24:587-590, 1994.
- PRAKASH R, MILLER CC, SUKI W: Anticardiolipin antibody in patients on maintenance hemodialysis and its association with recurrent arteriovenous graft thrombosis. *Am J Kidney Dis* 26:347-352, 1995.
- RADHAKRISHNAN J, WILLIAMS GS, APPEL GB, COHEN DJ: Renal transplantation in anticardiolipin antibody-positive lupus erythematosus patients. *Am J Kidney Dis* 23:286-289, 1994.
- ASHERSON RA, PIETTE JC: The catastrophic antiphospholipid syndrome 1996: acute multi-organ failure associated with antiphospholipid antibodies: a review of 31 patients. *Lupus* 5:414-417, 1996.
- KHAMASHITA MA, CUADRADO MJ, MUJIC F, TAUB NA, HUNT BJ, HUGHES GRV: The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibodies syndrome. *N Engl J Med* 332:993-997, 1993.
- DERKSEN RH, De GROOT PG, KATER L, NIEUWENHUIS HK: Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long-term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 52:689-692, 1993.
- KNIGHT RJ, SCHANZER H, RAND JH, BURROWS L: Renal allograft thrombosis associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *Transplantation* 60:614-615, 1995.
- KINCAID-SMITH P, FAIRLEY KF, KLOSS M: Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Q J Med* 258:795-805, 1988.

UPDATE ON VASCULITIS AND THE KIDNEY

J. Charles Jennette
Suzana Moraes de Oliveira Melo



INTRODUCTION

There are numerous categories of systemic vasculitis that can be divided into: 1) infectious vasculitides that are caused by direct invasion of blood vessel walls by infectious pathogens resulting in vessel wall inflammation (for example, rickettsial vasculitis), and 2) noninfectious vasculitides that are not caused (or not known to be caused) by direct vessel wall invasion by infectious pathogens (Table 10.1).

Some of the latter may be caused indirectly by infection through the generation of pathogenic immune complexes as a result of the immune response to the infectious pathogen, for example, cryoglobulinemic vasculitis induced by hepatitis C infection. The etiology and pathogenesis are not known in the majority of the noninfectious vasculitides, but many of them appear to be caused by immunologic mechanisms.

There is controversy about how to name and define some forms of systemic vasculitis. We will use the Chapel Hill Nomenclature System¹ (Table 10.2) for the discussions in this review. An explanation for the relationship of the Chapel Hill System to other systems can be found in the original publication¹ and a recent review². An important feature of this categorization system is the distinction that it makes between polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. This distinction is particularly important for nephrologists, because the nature of the renal involvement, the signs and symptoms of disease, the prognosis, and the appropriate treatment are different for polyarteritis nodosa *versus* microscopic polyangiitis.

Table 10.1 – Major Categories of Noninfectious¹ Vasculitis.

Large Vessel Vasculitis

Giant Cell Arteritis
Takayasu Arteritis

Medium-Sized Vessel Vasculitis

Polyarteritis Nodosa
Kawasaki Disease
Primary Granulomatous Central Nervous System Vasculitis

Small Vessel Vasculitis

ANCA Small Vessel Vasculitis
Microscopic Polyangiitis
Wegener's Granulomatosis
Churg-Strauss Syndrome
Drug-Induced ANCA Vasculitis
Immune Complex Small Vessel Vasculitis
Henoch-Schönlein Purpura
Cryoglobulinemic Vasculitis
Lupus Vasculitis
Rheumatoid Vasculitis
Sjögren's Syndrome Vasculitis
Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis
Behçet's Disease
Goodpasture's Syndrome
Serum Sickness Vasculitis
Drug-Induced Immune Complex Vasculitis
Infection-Induced Immune Complex Vasculitis
Paraneoplastic Small Vessel Vasculitis
Lymphoproliferative Neoplasm Induced Vasculitis
Myeloproliferative Neoplasm Induced Vasculitis
Carcinoma Induced Vasculitis
Inflammatory Bowel Disease Vasculitis

¹ Vascular inflammation is divided into 1) *infectious vasculitis* that is caused by direct invasion of vessel walls by pathogens (e.g., rickettsial organisms in Rocky Mountain spotted fever), and 2) *noninfectious vasculitis* that is not caused by direct invasion of vessel walls by pathogens (although infections can indirectly induce noninfectious vasculitis, e.g. by generating pathogenic immune complexes). Modified with permission from Jennette and Falk².

Table 10.2 – Names and Definitions of Vasculitis Adopted by the Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis. Modified from Jennette JC et al¹.

	LARGE VESSEL VASCULITIS¹
Giant cell (temporal) arteritis	Granulomatous arteritis of the aorta and its major branches, with a predilection for the extracranial branches of the carotid artery. <i>Often involves the temporal artery. Usually occurs in patients older than 50 and often is associated with polymyalgia rheumatica.</i>
Takayasu arteritis	Granulomatous inflammation of the aorta and its major branches. <i>Usually occurs in patients younger than 50.</i>
	MEDIUM-SIZED VESSEL VASCULITIS¹
Polyarteritis nodosa (classic polyarteritis nodosa)	Necrotizing inflammation of medium-sized or small arteries without glomerulonephritis or vasculitis in arterioles, capillaries or venules.
Kawasaki disease	Arteritis involving large, medium-sized and small arteries, and associated with mucocutaneous lymph node syndrome. <i>Coronary arteries are often involved. Aorta and veins may be involved. Usually occurs in children.</i>
	SMALL VESSEL VASCULITIS¹
Wegener's granulomatosis²	Granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels, e.g. capillaries, venules, arterioles, and arteries. <i>Necrotizing glomerulonephritis is common.</i>
Churg-Strauss syndrome²	Eosinophil-rich and granulomatous inflammation involving the respiratory tract and necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels, and associated with asthma and blood eosinophilia
Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis)²	Necrotizing vasculitis with few or no immune deposits affecting small vessels, i.e. capillaries, venules, or arterioles. <i>Necrotizing arteritis involving small and medium-sized arteries may be present. Necrotizing glomerulonephritis is very common. Pulmonary capillaritis often occurs.</i>
Henoch-Schönlein purpura	Vasculitis with IgA-dominant immune deposits affecting small vessels, i.e. capillaries, venules, or arterioles. <i>Typically involves skin, gut and glomeruli, and is associated with arthralgias or arthritis.</i>
Essential cryoglobulinemic vasculitis	Vasculitis with cryoglobulin immune deposits affecting small vessels, i.e. capillaries, venules, or arterioles, and associated with cryoglobulins in serum. <i>Skin and glomeruli are often involved.</i>
Cutaneous leukocytoclastic angiitis	Isolated cutaneous leukocytoclastic angiitis without systemic vasculitis or glomerulonephritis.

¹ Large vessel refers to the aorta and the largest arterial branches directed toward major body regions (e.g., to the extremities and the head and neck). Medium-sized vessel refers to the main visceral arteries and their branches. Small vessel refers to arterioles, venules and capillaries, although arteries, especially small arteries, may be involved in this category of vasculitis. Note that all three categories affect arteries, but only small vessel vasculitis has a predilection for vessels smaller than arteries.

² Associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA).

Systemic vasculitides often affect the kidneys producing a wide variety of signs and symptoms of disease, ranging from rapidly progressive glomerulonephritis, to renal infarction and hemorrhage, to renovascular hypertension. Any size and type of renal vessel can be involved from the origin of the main renal artery to the smallest capillaries and venules. Figure 10.1 depicts the predominant distribution of vascular involvement by categories of vasculitis³. There is an considerable overlap in the type of vessel affected by the different categories of vasculitis. Because of this overlap in vascular involvement, features other than vascular size must be used to

make an accurate and precise diagnosis in a patient with vasculitis. Data that can lead to a correct diagnosis include the distribution of organ system involvement, presence of associated diseases (such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, asthma, mucocutaneous lymph node syndrome, hepatitis, and other infections), serologic data (such as assay results for anti-nuclear antibodies, anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies, cryoglobulins, rheumatoid factor, complement levels, and hepatitis B and C antibodies), and immunohistologic evidence for immune complex deposition. Proper diagnostic

categorization is important because the natural history (prognosis) and suitable treatment are different for different categories of vasculitis.

This review will summarize the diagnostic clinical and pathologic features of some the most important categories of noninfectious vasculitis, with special emphasis on renal

manifestations. The small vessel vasculitides, including microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, Henoch-Schönlein purpura and cryoglobulinemic vasculitis will be discussed first and in greatest detail, because they are seen by nephrologists more often than the medium-

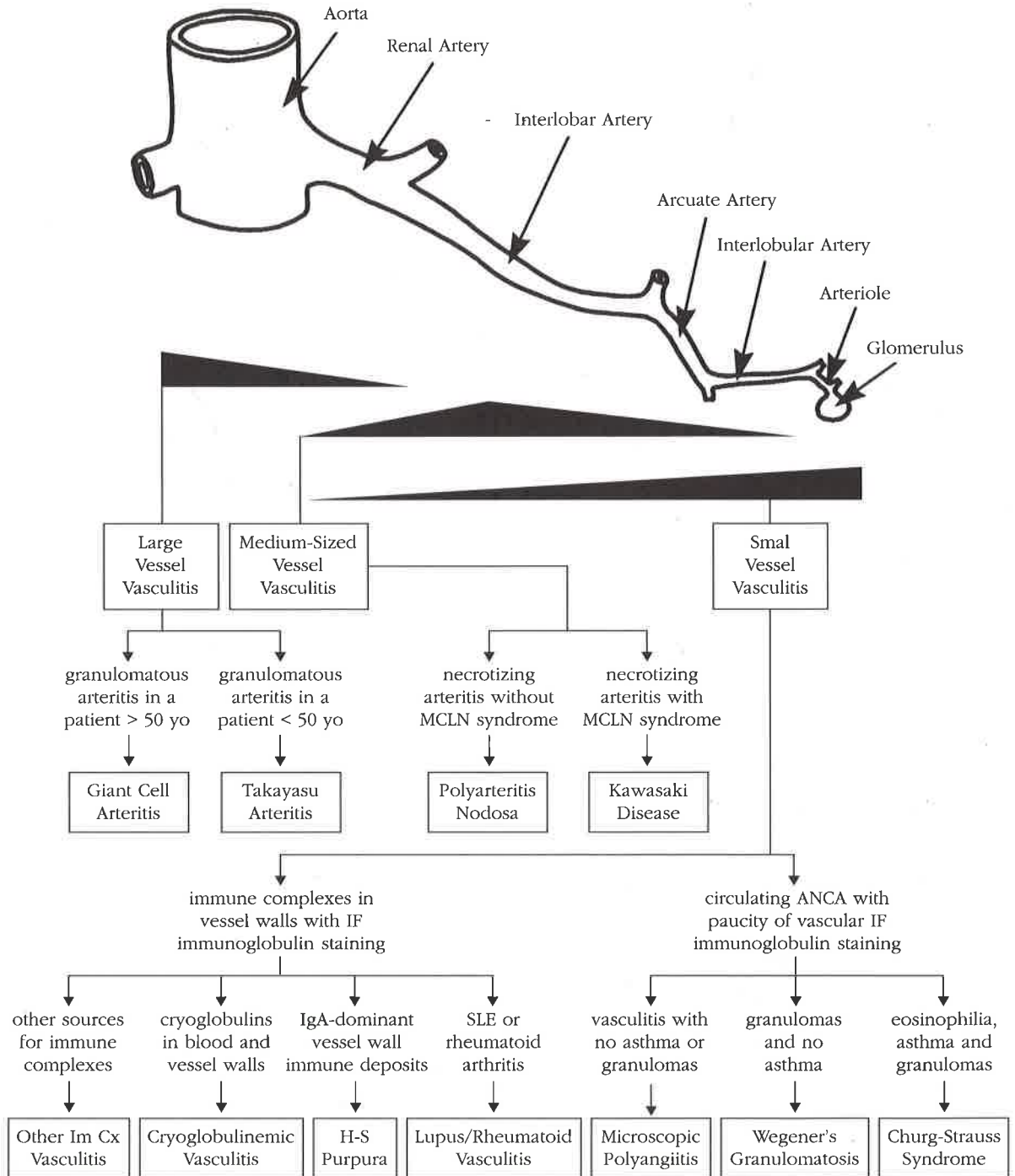


Figure 10.1 – Distribution of renal vascular involvement by systemic vasculitides, and clinical and pathologic features that help distinguish among them. The thickness of the black triangles indicates the predilection of small, medium-sized and large vessel vasculitides for various portions of the renal vasculature. (MCLN syndrome = mucocutaneous lymph node syndrome) (Reprinted with permission from Jennette and Falk³).

sized vessel vasculitides (polyarteritis nodosa and Kawasaki disease) or the large vessel vasculitides (Takayasu arteritis and giant cell arteritis). Rheumatoid vasculitis and lupus vasculitis, which can affect the kidneys, will not be reviewed.

SMALL VESSEL VASCULITIS

By the Chapel Hill Nomenclature System definitions^{1,2}, small vessel vasculitis affects predominantly vessels other than arteries, such as capillaries, venules, and arterioles. Arteries may be affected in some patients. When they are, the individual necrotizing arterial lesions are indistinguishable histologically from those caused by the medium-sized vessel vasculitides, polyarteritis nodosa and Kawasaki disease, which affect only arteries.

The many different types of small vessel vasculitis share clinical signs and symptoms caused by inflammation of small vessels in many different tissues. These shared features do not distinguish among the different types of small vessel vasculitis, and some of them are also shared by medium-sized vessel vasculitides. Shared features include nephritis (caused by glomerular inflammation) (Figure 10.2), purpura (caused by dermal venulitis) (Figure 10.3), pulmonary hemorrhage (caused by alveolar capillaritis) (Figure 10.4), mononeuritis multiplex (caused by epineural arteritis), and abdominal pain (caused by vasculitis in abdominal viscera, especially the bowel). Small vessel vasculitis may also affect small and medium-sized arteries (Figure 10.5), although this is virtually always accompanied by vasculitis in vessels smaller than arteries.

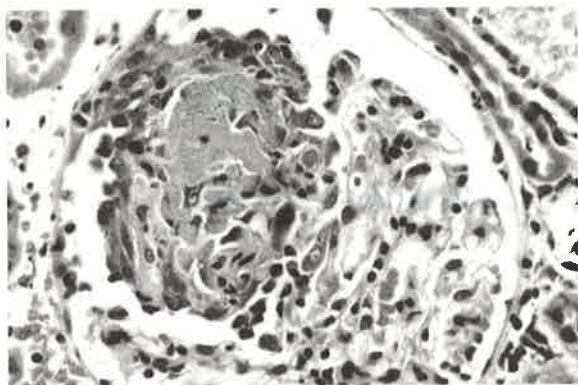


Figure 10.2 – Segmental fibrinoid necrosis and early crescent formation in a glomerulus from a patient with ANCA-small vessel vasculitis.

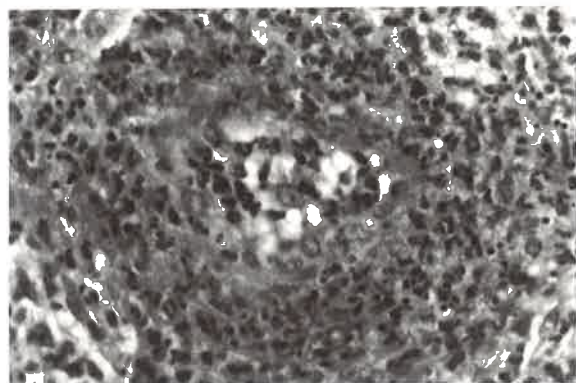


Figure 10.3 – Leukocytoclastic angiitis in a dermal venule from a patient with ANCA-small vessel vasculitis. This pattern of vasculitis can be caused by other small vessel vasculitides, such as Henoch-Schönlein purpura or cryoglobulinemic vasculitis. (hematoxylin and eosine).

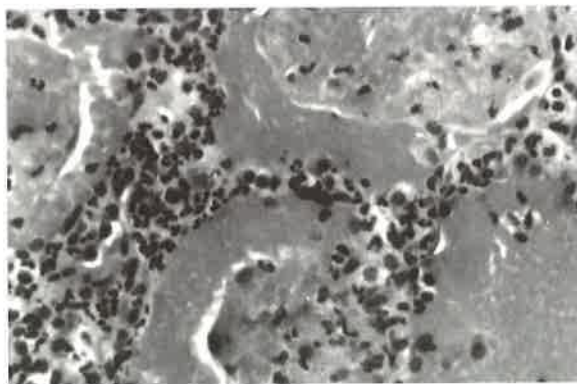


Figure 10.4 – Pulmonary alveolar capillaritis with intralveolar hemorrhage in a patient with ANCA-small vessel vasculitis (hematoxylin & eosine).

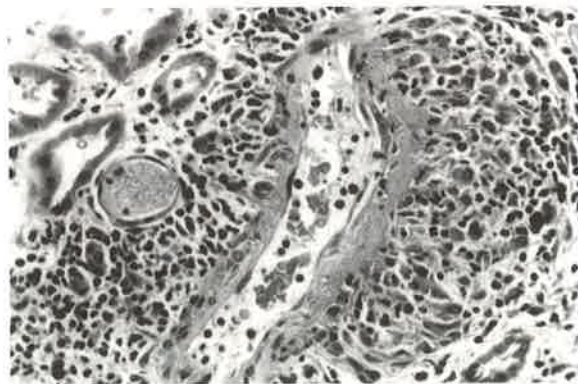


Figure 10.5 – Necrotizing arteritis in an interlobular artery in a patient with ANCA-small vessel vasculitis. (hematoxylin and eosine) (From Jennette JC, Falk RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: a review. *Am J Kidney Dis* 15:517-529, 1990, with permission).

In industrialized temperate countries, ANCA-small vessel vasculitis is the most common type of small vessel vasculitis in adults, and Henoch-Schönlein purpura is the most common type of small vessel vasculitis in children. In tropical or underdeveloped countries, immune complex small vessel vasculitis with a predominance of IgG or IgM immunoglobulin may be more prevalent due to a higher frequency of persistent infections, but this is not well documented in the literature.

ANCA-SMALL VESSEL VASCULITIS: MICROSCOPIC POLYANGIITIS, WEGENER'S GRANULOMATOSIS, AND CHURG-STRAUSS SYNDROME

Microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome share a pathologically identical form of necrotizing glomerulonephritis (Figure 10.2) that is characterized by an absence or paucity of immunoglobulin staining by immunofluorescence microscopy. This so-called pauci-immune necrotizing glomerulonephritis often results in crescent formation, and may cause extensive rupture of Bowman's capsule with marked periglomerular inflammation. A pathologically identical pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis also occurs as a renal-limited disease, which sometimes is called renal-limited vasculitis. Patients who initially have only renal disease may eventually develop systemic small vessel vasculitis.

Approximately 80% to 90% of patients with microscopic polyangiitis and Wegener's granulomatosis develop pauci-immune necrotizing glomerulonephritis that has some degree of crescent formation in 90% of patients. Less than half of patients with Churg-Strauss syndrome develop glomerulonephritis, and it is usually less severe than that in patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. In patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis, severe glomerulonephritis presents clinically as rapidly progressive glomerulonephritis and requires prompt institution of aggressive immunosuppressive treatment with corticosteroids and cytotoxic drugs.

Approximately 80% of patients with active untreated Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, or renal-limited pauci-immune crescentic glomerulonephritis have anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in their circulation that can be detected serologically^{4,5}. A smaller percentage of patients

with Churg-Strauss syndrome have ANCA. ANCA are specific for proteins in the cytoplasmic granules of neutrophils and the lysosomes of monocytes^{4,6}. The two major types of ANCA in patients with small vessel vasculitis and glomerulonephritis produce different staining patterns on normal human neutrophils when these cells are used as substrate to detect ANCA by indirect immunofluorescence microscopy. These two patterns are cytoplasmic (C-ANCA) and perinuclear (P-ANCA). The perinuclear distribution of antigen is an artifact that results from redistribution of the antigen from the cytoplasm to the nucleus during preparation substrate neutrophils⁷. Antigen specificity of ANCA usually is determined by enzyme immunoassay (EIA). C-ANCA usually are specific for proteinase 3 (PR3-ANCA) and the P-ANCA for myeloperoxidase (MPO-ANCA)^{4,6}. P-ANCA that are not specific for MPO occur in patients with a variety of non-vasculitic inflammatory diseases, such as lupus erythematosus, ulcerative colitis, sclerosing cholangiitis, autoimmune hepatitis, rheumatoid arthritis and Felty's syndrome, and C-ANCA that are not specific for PR3 occur in some patients with chronic bacterial infections, such as cystic fibrosis patients⁸. Therefore, a P-ANCA or C-ANCA result by indirect immunofluorescence microscopy assay is not as specific for ANCA-small vessel vasculitis as is detection of MPO-ANCA or PR3-ANCA by EIA.

Patients with active Wegener's granulomatosis usually have C-ANCA (PR3-ANCA), patients with microscopic polyangiitis have an approximately equal incidence of P-ANCA (MPO-ANCA) and C-ANCA (PR3-ANCA), and patients with renal-limited pauci-immune crescentic glomerulonephritis have predominantly P-ANCA (MPO-ANCA)^{4,6}. However, the specificity of ANCA does not discriminate between the different phenotypes of ANCA-small vessel vasculitis because each phenotype can have either P-ANCA/MPO-ANCA or C-ANCA/PR3-ANCA.

In addition to ANCA and pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome have other shared features, such as: fever, arthralgias, myalgias, purpura, and peripheral neuropathy. The relative frequency of organ system involvement varies among these categories of vasculitis (Table 10.3)².

In addition to shared features that do not discriminate between microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss

Table 10.3 – Approximate Frequency of Organ System Manifestations in Several Forms of Small Vessel Vasculitis. Modified with permission from Jennette and Falk².

	Henoch-Schönlein Purpura	Cryoglobulinemic Vasculitis	Microscopic Polyangiitis	Wegener's Granulomatosis	Churg-Strauss Syndrome
Cutaneous	90%	90%	40%	40%	60%
Renal	50%	55%	90%	80%	45%
Pulmonary	< 5%	< 5%	50%	90%	70%
Ear, nose and throat	< 5%	< 5%	35%	90%	50%
Musculoskeletal	75%	70%	60%	60%	50%
Neurologic	10%	40%	30%	50%	70%
Gastrointestinal	60%	30%	50%	50%	50%

syndrome, there are specific features that do allow separate categorization. Churg-Strauss syndrome is differentiated from the other two by a history of asthma or severe allergic rhinitis and blood eosinophilia^{1,9,10}. Typically, there is a necrotizing granulomatous inflammation in the respiratory tract characterized by numerous eosinophils. The vasculitic phase of the disease may be preceded by eosinophilic pneumonia or eosinophilic gastroenteritis. The heart is a major target of inflammatory injury and heart failure is the most common cause of death in patients with Churg-Strauss syndrome.

The histologic hallmark of Wegener's granulomatosis is necrotizing granulomatous inflammation that most often affects the upper or lower respiratory tract, or both^{11,13}. This often results in radiographic evidence for pulmonary nodules, which may form cavities. Pulmonary hemorrhage due to granulomatous inflammation or alveolar capillaritis can be a major problem. Acute and chronic sinusitis are common, and may cause extensive destruction of soft tissue and bone. Pulmonary hemorrhage and sinusitis alone are not enough to distinguish between Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis, because patients with microscopic polyangiitis can have pulmonary hemorrhage and sinusitis caused by vasculitis but not granulomatous inflammation. However, the presence of pulmonary nodules, especially cavitory, or bony destruction in the nose or sinuses, are strong evidences for Wegener's granulomatosis versus microscopic polyangiitis because vasculitis alone has not such destructive effects.

Microscopic polyangiitis shares clinical and pathologic vasculitic features with Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome, however, it lacks the necrotizing granulomatous inflammation of Wegener's granulomatosis and the asthma of Churg-Strauss syndrome. Upper

respiratory tract disease occurs in about a third of patients with microscopic polyangiitis, and pulmonary involvement in about a half, but it is caused by vasculitis alone rather than necrotizing granulomatous inflammation. It may be difficult or impossible to confirm or rule out granulomatous inflammation in a specific patient. Therefore, it may not be possible to conclusively differentiate between microscopic polyangiitis and Wegener's granulomatosis. Treatment should not be delayed once a diagnosis of ANCA-small vessel vasculitis is made in a patient with severe organ involvement, such as rapidly progressive glomerulonephritis, because the treatment is the same for Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis and early treatment is essential for a good outcome¹⁴.

Treatment of pauci-immune ANCA-small vessel vasculitis involves remission induction, remission maintenance, and relapse treatment^{5,12,15,16}. Cyclophosphamide combined with corticosteroids is the most common induction therapy, and results in remission in 75% of patients and improvement in 90%^{12,16}. The duration and amount of maintenance therapy is very controversial. Many patients will have relapses that require additional immunosuppressive treatment¹⁶. Relapses are reduced by higher levels of maintenance therapy, but this benefit is offset by increased complications from the toxic drugs.

HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA

Henoch-Schönlein purpura is a small vessel vasculitis caused by vascular deposition of IgA-dominant immune complexes¹. It is the most common systemic vasculitis in children and has a peak incidence at 5 years old¹⁷⁻¹⁹. Usually Henoch-Schönlein purpura is initially diagnosed following an upper respiratory tract infection.

Purpura, arthralgias, and abdominal pain are the most frequent symptoms. Approximately half of the patients have hematuria and proteinuria and 10% to 20% have renal insufficiency. The glomerular lesion of Henoch-Schönlein purpura is pathologically identical to IgA nephropathy. Renal arteriolitis or arteritis are rare in patients with Henoch-Schönlein purpura.

Clinically, Henoch-Schönlein purpura and microscopic polyangiitis can not be distinguished from each other or from other types of small vessel vasculitis, such as cryoglobulinemic vasculitis. For example, a patient with purpura, nephritis, and abdominal pain could have Henoch-Schönlein purpura caused by IgA-dominant immune complexes, cryoglobulinemic vasculitis caused by cryoglobulin deposits, or microscopic polyangiitis associated with and possibly caused by ANCA. The prognosis and treatment of these different diseases are very distinct; and thus they must be distinguished. A young child with purpura, nephritis, and abdominal pain probably has Henoch-Schönlein purpura, whereas an elderly patient with the same symptoms more likely has microscopic polyangiitis. Thus, the age of the patient helps predict the likelihood, but pathologic or serologic testing are required for definitive differentiation. Especially in older patients and in patients with severe nephritis, renal biopsy or ANCA testing are advisable.

The overall prognosis of Henoch-Schönlein purpura is excellent. The initial episode usually is self-limited and thus supportive care without immunosuppressive therapy is appropriate in most patients. The major long-term complication is progressive renal disease; however, only approximately 5% of patients develop end-stage renal disease²⁰. In the rare patients with rapidly progressive glomerulonephritis caused by Henoch-Schönlein purpura, corticosteroids and immunosuppressive drugs are often used²¹.

CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS

Cryoglobulins are aggregates of immunoglobulins that precipitate in the cold. Type I cryoglobulins are composed of monoclonal IgM, while types II and III are mixtures of different types of immunoglobulins (mixed cryoglobulins) in immune complexes. Type II cryoglobulins have a monoclonal rheumatoid factor mixed with polyclonal target immunoglobulin, and type III cryoglobulins have no monoclonal component. Vascular inflammation (vasculitis) is incited when mixed

cryoglobulins (type II or III) localize in walls of venules, capillaries and arterioles. Arteries are rarely involved.

Cryoglobulinemic vasculitis usually affects adults (average age of 50 years old) and the most common manifestations are purpura, arthralgias, and nephritis²². Laboratory testing usually reveals serum cryoglobulins, rheumatoid factor, and hypocomplementemia²²⁻²⁴. In some regions of the world, the majority of patients have hepatitis C virus infection²³⁻²⁵ and glomerulonephritis with progressive renal failure is the major complication. Often, the glomerulonephritis has a type I membranoproliferative (mesangiocapillary) phenotype, but other patterns of proliferative glomerulonephritis, and even membranous glomerulonephritis, may be caused by cryoglobulinemia.

The appropriate treatment for cryoglobulinemic vasculitis depends on the severity of the disease. Mild cryoglobulinemic vasculitis with only slight purpura and arthralgias can be treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs alone. Severe glomerulonephritis or other major organ involvement requires treatment with corticosteroids combined with a cytotoxic drug²³⁻²⁴. The value of plasmapheresis is unproved, but anecdotal evidence suggests that it may be of value in some patients. Alpha-interferon may be beneficial in patients with hepatitis C virus infection²³⁻²⁴, but the effects often are transient and thus may not warrant the expense.

MEDIUM-SIZED VESSEL VASCULITIS

POLYARTERITIS NODOSA

This review of polyarteritis nodosa will focus on polyarteritis nodosa as defined by the Chapel Hill Nomenclature System^{1,2}, which separates polyarteritis nodosa from microscopic polyangiitis based on the presence (in the latter) or absence (in the former) of vasculitis in vessels smaller than (other than) arteries. By definition, polyarteritis nodosa is a necrotizing arteritis that does not affect other vessels, and, thus, does not cause glomerulonephritis. Patients with microscopic polyangiitis may have necrotizing arteritis that is histologically identical to that in patients with polyarteritis nodosa, but they also have vasculitis in vessels other than arteries, frequently including glomerular capillaries (glomerulonephritis). This separation of polyarteritis nodosa from microscopic

polyangiitis is justified based on clinical manifestations, natural history, and serology^{2,5}; and probably reflects different etiologies. If the initial episode of polyarteritis nodosa can be controlled by treatment, recurrent episodes are much less frequent than with microscopic polyangiitis. Unlike microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa patients do not have a high frequency of ANCA. In some regions of the world, polyarteritis nodosa but not microscopic polyangiitis is associated with hepatitis B infection.

The initial constitutional symptoms in most patients with polyarteritis nodosa are fever, malaise, arthralgias, myalgias and weight loss. Common manifestations of tissue injury by the arteritis are peripheral neuropathy (usually mononeuritis multiple), abdominal pain and blood in the stool (rarely with bowel infarction and perforation), and inflammatory cutaneous nodules (in contrast to the purpura that is common in patients with microscopic polyangiitis)⁵. Renal arteritis may cause flank pain and hematuria, renovascular hypertension, and rarely massive hemorrhage from a ruptured inflammatory aneurysm (pseudoaneurysm). Arterial aneurysms can be detected by angiography or computerized tomography in patients with polyarteritis nodosa, but this is not specific because any necrotizing arteritis that affects arteries large enough to be seen angiographically can produce these lesions.

A major distinction between polyarteritis nodosa and the small vessel vasculitis, such as microscopic polyangiitis, is the frequent presence of glomerulonephritis in small vessel vasculitis but not polyarteritis nodosa⁵. In addition, polyarteritis nodosa does not affect the lungs although pulmonary involvement is frequent in microscopic polyangiitis and other ANCA-small vessel vasculitis. Polyarteritis nodosa, which is an arteritis as defined by the Chapel Hill Nomenclature System, does not affect capillaries, and thus would not cause pulmonary capillaritis or glomerular capillaritis (glomerulonephritis), which are the causes for the frequent lung and glomerular involvement in small vessel vasculitis.

Induction of remission of polyarteritis nodosa usually occurs with corticosteroids and cytotoxic drugs (e.g., cyclophosphamide)⁵. Long term maintenance treatment and treatment of recurrences are usually not required because relapses of polyarteritis nodosa are rare, which is very different from the frequent relapses of microscopic polyangiitis⁵. The 10-year survival

rate of polyarteritis nodosa patients who receive immunosuppressive treatment is approximately 80%.

KAWASAKI DISEASE

Kawasaki disease is an acute febrile illness that is characterized by the mucocutaneous lymph node syndrome²⁶⁻²⁸. This syndrome includes erythematous rash, cutaneous indurative edema, desquamation, oropharyngeal mucosal erythema, conjunctivitis, and lymphadenopathy. Kawasaki disease sometimes, but not always, has a component of necrotizing arteritis that is pathologically similar to polyarteritis nodosa.

Signs and symptoms of renal disease are rare in patients with Kawasaki disease. Postmortem examination, however, demonstrates vasculitis in renal arteries in a quarter²⁸ to three quarters²⁷ of patients. The frequency and extent of vasculitis in patients with Kawasaki disease is maximum after one week of illness and usually resolves within about a month²⁷. The kidneys are second to the heart in frequency of vasculitic involvement. In the kidneys, the arteritis most often affect interlobar arteries, occasionally arcuate arteries, and only rarely interlobular arteries²⁷. The arteritis of Kawasaki disease is histologically similar to that of polyarteritis nodosa, although it usually has less conspicuous necrosis. Kawasaki disease arteritis can cause aneurysms that are indistinguishable from those of polyarteritis nodosa by angiography.

In patients with necrotizing arteritis, the presence of mucocutaneous lymph node syndrome distinguishes between Kawasaki disease and polyarteritis nodosa. Differentiation between Kawasaki and polyarteritis nodosa is important because the treatments are very different. Corticosteroid treatment, which is appropriate for polyarteritis nodosa, may increase the risk of coronary artery disease in patients with Kawasaki disease. Kawasaki disease usually responds well to aspirin and intravenous gamma globulin therapy²⁹⁻³².

TAKAYASU ARTERITIS

Takayasu arteritis is a large vessel vasculitis characterized during the active phase by granulomatous vasculitis that most often affects the aorta and its major branches, but also can affect the pulmonary arteries³³⁻³⁵. The chronic phase is characterized by vascular sclerosis. The disease is also known as aortic arch syndrome

and pulseless disease because it frequently affects the aortic arch and often causes diminished or absent pulses in the extremities because of arterial narrowing. Takayasu arteritis has a female predilection, and usually is first detected between the ages of 10 and 20 years old. The disease is very rare after 50 years old. This age distribution is a useful distinguishing feature with respect to giant cell arteritis because giant cell arteritis is rare before the age of 50 years old.

Takayasu arteritis is divided into type I, limited to the aortic arch and its branches, type II, confined to the descending thoracic and abdominal aorta, type III, with combined features of types I and II, and type IV, with pulmonary artery involvement with or without combined features of other types. Over 50% of patients have type III.

Most patients with giant cell arteritis have nonspecific constitutional symptoms, such as fever, arthralgias and weight loss. The major signs and symptoms that are caused directly by the vasculitis are reduced pulses, vascular bruits, claudication, and renovascular hypertension.

Renovascular hypertension is a major complication in many patients with Takayasu arteritis³⁶. In a study of 107 Takayasu arteritis patients, 72% had hypertension, which was attributed to renal arterial involvement in 62% of patients³⁷. Renal insufficiency is very rare. The renovascular hypertension is caused by renal artery stenosis and/or aortic coarctation, as well as reduced aortic elasticity and impairment of carotid artery baroreceptors³⁶. Patients with Takayasu arteritis may develop exacerbations of hypertension when they take angiotensin converting enzyme inhibitors³⁸. Anti-hypertensive agents usually will control the renovascular hypertension in Takayasu arteritis patients, but angioplasty or surgical repair may be required in some patients^{37,39}.

GIANT CELL ARTERITIS

Giant cell arteritis affects the aorta and its major branches, and has a particular predilection for the extracranial branches of the carotid artery¹. Giant cell arteritis is also known as temporal arteritis, but this is not an appropriate name because all patients do not have temporal artery involvement and patients with other types of vasculitis, such as polyarteritis nodosa, Wegener's granulomatosis, and microscopic polyangiitis, can have involvement of the temporal arteries. At least some of the published

examples of necrotizing glomerulonephritis associated with "temporal arteritis" are examples of necrotizing systemic small vessel vasculitis that is affecting the temporal arteries.

Giant cell arteritis is rare before the age of 50 years old. Most patients with giant cell arteritis have polymyalgia rheumatica, which is characterized by stiffness and aching in the neck, and/or in the proximal muscles of shoulders and hips^{40,41}. Polymyalgia rheumatica, however, is not completely specific for giant cell arteritis, for example, it may occur in patients with ANCA-small vessel vasculitis. Headaches are the most common initial symptoms of giant cell arteritis. Many patients have temporal artery tenderness, nodularity, or decreased pulses. Blindness, deafness, jaw claudication and tongue dysfunction are less frequent manifestations caused by narrowing of extracranial branches of the carotid artery. Claudication and reduced pulses may occur with involvement of arteries to the extremities, and must be differentiated from similar effects caused by Takayasu arteritis. Signs and symptoms of renal involvement is rare in patients with giant cell arteritis, however, postmortem examination of patients with giant cell arteritis often reveals involvement of major renal arteries⁴². There are rare reports of glomerulonephritis on patients with giant cell arteritis⁴³. Care must be taken that such patients do not have systemic small vessel vasculitis with temporal artery involvement, rather than giant cell arteritis with glomerulonephritis.

SUMMARY

Small vessel vasculitides often cause renal disease, usually by producing glomerulonephritis. ANCA-small vessel vasculitis (including Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome) and cryoglobulinemic vasculitis are the most common small vessel vasculitides in adults, and Henoch-Schönlein purpura is the most common small vessel vasculitis in children. Polyarteritis nodosa and Kawasaki disease are necrotizing arteritides that cause inflammatory aneurysm formation, thrombosis, infarction, and hemorrhage. Kawasaki disease is distinguished from polyarteritis nodosa by the presence of the mucocutaneous lymph node syndrome. Takayasu arteritis often causes renovascular hypertension but giant cell arteritis rarely cause renal dysfunction.

REFERENCES

- JENNETTE JC, FALK RJ, ANDRASSY K, BACON PA, CHURG J, GROSS WL, HAGEN EC, HOFFMAN GS, HUNDER GG, KALLENBERG CGM, MCCLUSKEY RT, SINICO RA, REES AJ, VAN ES LA, WALDHERR R, WIJK A: Nomenclature of systemic vasculitides: The proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37:187-192, 1994.
- JENNETTE JC, FALK RJ: Small Vessel Vasculitis. *N Engl J Med* 337:1512-1523, 1997.
- JENNETTE JC, FALK RJ: Renal Involvement, in: *Systemic Vasculitis*, 2nd ed, edited by Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennette JC, National Kidney Foundation Nephrology Primer, San Diego Academic Press, 1998, pp 200-207.
- JENNETTE JC, FALK RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: discovery, specificity, disease associations and pathogenic potential. *Adv Pathol Lab Med* 8:363-377, 1995
- LHOTE F, GUILLEVIN L: Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 21:911-947, 1995.
- KALLENBERG CG, BROUWER E, WEENING JJX, TERVAERT JW: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 46:1-15, 1994.
- CHARLES LA, FALK RJ, JENNETTE JC: Reactivity of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with HL-60 cells. *Clin Immunol Immunopathol* 53:243-253, 1989.
- JENNETTE JC, FALK RJ: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Pathol* 99:221-223, 1993.
- MASI AT, HUNDER GG, LIE JT, MICHEL BA, BLOCH DA, AREND W, CALABRESE LH, EDWORTHY SM, FAUCI AS, LEAVITT RY, LIGHTFOOT Jr RW, McSHANE DJ, MILLS JA, STEVENS MB, WALLACE SL, ZVAIFLER NJ: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 33:1094-1100, 1990.
- LANHAM J, CHURG J: Churg-Strauss syndrome, in: *Systemic Vasculitides*, edited by Churg A, Churg J, New York and Tokyo, Igaku-Shoin, 1991, pp 101-120.
- DUNA GF, GALPERIN C, HOFFMAN GS: Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 21:949-986, 1995.
- HOFFMAN GS, KERR GS, LEAVITT RY, HALLAHAN CW, LEBOVICS RS, TRAVIS WD, ROTTEM M, FAUCI AS: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients *Ann Intern Med* 116:488-498, 1992.
- LEAVITT RY, FAUCI AS, BLOCH DA, MICHEL BA, HUNDER GGX, AREND WP, CALABRESE LH, FRIES JF, LIE JT, LIGHTFOOT Jr RW, MASI AT, McSHANE DJ, MILLS JA, STEVENS MB, WALLACE SL, ZVAIFLER NJ: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 33:1101-1107, 1990.
- HOGAN SL, NACHMAN PH, JENNETTE JC, FALK RJ: Glomerular Disease Collaborative Network. Prognostic markers in patients with ANCA-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 7:23-32, 1996.
- BACON PA: Therapy of vasculitis. *J Rheumatol* 21:788-790, 1994.
- NACHMAN P, HOGAN S, JENNETTE JC, FALK R: Treatment response and relapse in ANCA-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 7:33-39, 1996.
- DILLON MJ, ANSELL BM: Vasculitis in children and adolescents. *Rheum Dis Clin North Am* 21:1115-1136, 1995.
- MILLS JA, MICHEL BA, BLOCH DA, CALABRESE LH, HUNDER GG, AREND WP, EDWORTHY SM, FAUCI AS, LEAVITT RY, LIE JT, LIGHTFOOT Jr RW, MASI AT, McSHANE DJ, STEVENS MB, WALLACE SL, ZVAIFLER NJ: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arth Rheum* 33:1114-1121, 1990.
- MICHEL BA, HUNDER GG, BLOCH DA, CALABRESE LH: Hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura: a comparison between the 2 disorders. *J Rheumatol* 19:721-728, 1992.
- GOLDSTEIN AR, WHITE RHR, AKUSE R, CHANTLER C: Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 339:280-282, 1992.
- BERGSTEIN J, LEISER J, ANDREOLI S: Response of crescentic Henoch-Schönlein purpura nephritis to corticosteroids and azathioprine therapy. *J Am Soc Nephrol* 7:1328-1329, 1996.
- GOREVIC PD, KASSAB HJ, LEVO Y, et al.: Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 69:287-308, 1980.
- D'AMICO G, FORNASIERI A: Cryoglobulinemic glomerulonephritis: a membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 25:361-369, 1995.
- AGNELLO V, ROMAIN PL: Mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Rheum Dis Clin North Am* 22:1-21, 1996.
- AGNELLO V, CHUNG RT, KAPLAN LM: A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Eng J Med* 327:1490-1495, 1992.
- BELL DM, BRINK EW, NITZKIN JL, HALL CB, WULFF HX, BERKOWITZ ID, FEORINO PM, HOLMAN RC, HUNTLEY CL, MEADE III RH, ANDERSON L, CHEESEMAN SH, FIUMARA NJ, GILFILLAN RF, KEIM DE, MODLIN JF: Kawasaki syndrome: description of two outbreaks in the United States. *N Eng J Med* 304:1568-1575, 1981.
- NAOE S, TAKAHASHI K, MASUDA H, TANAKA N: Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Japn.* 41:785-797, 1991.
- GRIBETZ D, LANDING B, LARSON E: Kawasaki disease: mucocutaneous lymph node syndrome (MCLNS), in: *Systemic Vasculitides*, edited by Churg A, Churg J, New York and Tokyo, Igaku-Shoin, 1991, pp 257-272.
- FURUSHO K, KAMIYA T, NAKANO H, KIYOSAWA N, SHINOMIYA KX, HAYASHIDERA T, TAMURA T, HIROSE O, MANABE Y, YOKOYAMA T, et al.: High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet.* 2:1055-1058, 1984.
- NAGASHIMA M, MATSUSHIMA M, MATSUOKA H, OGAWA A, OKUMURA N: High-dose gammaglobulin therapy for Kawasaki disease. *J Pediatr* 110:710-712, 1987.
- NEWBURGER JW, TAKAHASHI M, BURNS JC, BEISER AS, CHUNG K, DUFFY CE, GLODE MP, MASON WH, REDDY V, SANDERS SP, SHULMAN ST, WIGGINS JW, HICKS RV, FULTON DR, LEWIS AB, LEUNG DYM, COLTON T, ROSEN FS, MELISH ME: The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Eng J Med* 315:341-347, 1986.
- ROWLEY AH, DUFFY CE, SHULMAN ST: Prevention of giant coronary artery aneurysms in Kawasaki disease by intravenous gamma globulin therapy. *J Ped* 113:290-294, 1988.
- AREND WP, MICHEL BA, BLOCH DA, HUNDER GG, CALABRESE LH, EDWORTHY SM, FAUCI AS, LEAVITT RY, LIE JT, LIGHTFOOT Jr RW, MASI AT, McSHANE DJ, MILLS JA, STEVENS MB, WALLACE SL, ZVAIFLER NJ: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 33:1129-1134, 1990.
- CHURG J: Large vessel vasculitis. *Clin Exp Immunol* 93(Suppl 1):11-12, 1993.

35. LIE J: Takayasu arteritis, in: *Systemic Vasculitides*, edited by Churg A, Churg J, New York and Tokyo, Igaku-Shoin, 1991, pp 159-179.
36. LAGNEAU P, MICHEL JB: Renovascular hypertension and Takayasu's disease. *J Urol* 134:876-879, 1985.
37. LUPI-HERRERA E, SANCHEZ-TORRES G, MARCUSHAMER J, MISPIRETA J, HORWITZ SX, VELA JE: Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 93:94-103, 1977.
38. RAPOPORT M, AVERBUKH Z, CHAIM S, KLINOVSKI E, MODAI DX, GILBOA Y: Takayasu aortitis simulating bilateral renal-artery stenoses in patients treated with ACE inhibitors [letter]. *Clin Nephrol* 36:156, 1991.
39. BONGARD O, SCHNEIDER PA, KRAHENBUHL B, BOUNAMEAUX H: Transluminal angioplasty of the aorta, renal and mesenteric arteries in Takayasu arteritis: report of two cases. *Eur J Vasc Surg* 6:567-571, 1992.
40. HAMILTON JR CR, SHELLEY WM, TUMULTY PA: Giant cell arteritis: including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Medicine* (Baltimore) 50:1-27, 1971.
41. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WPX, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, LIGHTFOOT Jr RW, MASI AT, McSHANE DJ, MILLS JA, WALLACE SL, ZVAIFLER NJ: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 33:1122-1128, 1990.
42. KLEIN RG, HUNDER GG, STANSON AW, SHEPS SG: Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med* 83:806-812, 1975.
43. SONNENBLICK M, NESHER G, ROSIN A: Nonclassical organ involvement in temporal arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 19:183-190, 1989.

CRITÉRIOS DE ATIVIDADE CLÍNICA E LABORATORIAL EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Gianna Mastroianni Kirsztajn



INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença multissistêmica, extremamente complexa, caracterizada pela produção de diversos auto-anticorpos e inflamação que envolve quase todos os órgãos do corpo.

Os critérios para a classificação da doença foram primeiro estabelecidos em 1971 pela Associação Americana de Reumatismo¹ e revisados em 1982². Esses critérios são hoje em dia amplamente aceitos, mas desde o princípio destinavam-se ao diagnóstico da doença em si e não ao estabelecimento de atividade³.

Julgar se um paciente com LES está melhor ou pior ou se a doença está mais ou menos ativa é um ponto crucial no manuseio do paciente; no entanto, a atividade da doença ainda está pouco ou inadequadamente definida e não há consenso em relação ao que é atividade e como mensurá-la⁴. Além disso, hoje em dia, ao avaliar-se um paciente com LES, considera-se importante não só estabelecer se a doença está ou não em atividade, como também avaliar a lesão acumulada ao longo do tempo de doença e o estado geral de saúde do paciente³. Esses fatores são importantes na definição do prognóstico em pacientes com LES. Mesmo ao considerar-se o tratamento, é importante ser capaz de avaliar seu efeito não apenas em termos de redução da atividade da doença, mas também em termos de redução da probabilidade de lesão acumulada ao longo do tempo.

SISTEMAS PROPOSTOS PARA AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE

A atividade da doença pode ser definida como as manifestações reversíveis do processo inflamatório subjacente. Envolve a presença de novos sintomas ou sinais de acometimento de um órgão ou piora do envolvimento de um órgão já acometido, ou seja, aumento da atividade da doença⁵. Reflete o tipo e gravidade do envolvimento dos órgãos a cada momento. A capacidade de estabelecer o grau de atividade de doença em um paciente com LES é de grande importância, já que muitas decisões terapêuticas se baseiam na acurácia do julgamento clínico⁶.

Sabemos que, em LES, alterações laboratoriais peculiares à doença (como as relacionadas à atividade imunológica) podem ocorrer na ausência de sintomas clínicos manifestos e vice-versa. Além disso, comumente observamos uma combinação imprevisível de manifestações clínicas, que podem envolver todo o organismo, e laboratoriais, não só em pacientes diferentes, como em um mesmo paciente. Sem dúvida, esse polimorfismo das manifestações do LES torna seu manuseio complicado, assim como enquadrá-lo em qualquer tipo de sistema de classificação, em especial quando se fala de atividade, por tratar-se de um fenômeno contínuo e potencialmente reversível.

Liang et al.⁷, em 1988, faziam referência acerca de 60 sistemas já criados com a intenção de definir e medir a atividade em LES. Nos anos 80, a

preocupação com a validade e comparabilidade desses índices gerou alguns estudos^{4,7}, com a busca de índices que pudessem ser mais amplamente utilizados, tendo sido, inclusive, realizados "workshops" com este fim.

Uma das dificuldades de lidar com os índices existentes é que eles representam variáveis ou mesmo aspectos diferentes ou níveis de gravidade de diversos das mesmas variáveis, cujos períodos de apresentação em relação à consulta vigente também são diversos; além disso, são atribuídos pesos diferentes a cada manifestação, dentre outros aspectos. O ideal seria que os índices tivessem sua validade confirmada, fossem reproduzíveis e sensíveis a mudanças. Índices relativamente bem aceitos basearam-se em princípios diferentes quando da sua elaboração, como veremos melhor ao apresentarmos alguns deles.

Muitos avaliam atividade da doença pelo grau de envolvimento de um único órgão, em geral, o mais afetado (por exemplo: rim) ou com base nas alterações de níveis de anticorpos anti-DNA ou de complemento sérico. Já os sistemas de critérios que vêm sendo elaborados procuram ser mais abrangentes, buscando estabelecer índices de atividade global em LES. A título de exemplo, o SLEDAI (SLE Disease Activity Index) baseia-se na presença ou ausência de 24 anormalidades em nove sistemas do organismo.

Dentre os sistemas de critérios de atividade já publicados, os mais amplamente testados têm sido: SLEDAI, SLAM (Systemic Lupus Activity Measures), BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) e LAI (University of California, San Francisco/Johns Hopkins University Lupus Activity Index), sobre os quais teceremos algumas considerações.

BILAG

O sistema BILAG analisa a atividade em oito sistemas do organismo. A pontuação de cada sistema é baseada na intenção de tratar usando as seguintes divisões: A) doença que requer tratamento urgente e modificação no tratamento; B) doença que suscita maiores atenções e talvez modificações menores no tratamento (por exemplo: adição de corticóide em dose baixa ou hidroxiquina), com manutenção, mas não instituição, de esquemas terapêuticos novos e mais agressivos (por exemplo: corticóide em dose alta, agentes citotóxicos); C) doença inativa ou inalterada, sem requerer tratamento ou apenas tratamento sintomático (por exemplo: analgésicos ou antiinflamatórios não-hormonais); D) ausência de sintomas ou alterações laboratoriais. As avaliações baseiam-se na

condição clínica do paciente durante o último mês antes da consulta⁸.

Alguns autores alertam que índices, como o BILAG, que se baseiam na decisão médica de alterar o tratamento podem tender a revelar atividade em órgãos/sistemas em que corticóide ou outras drogas imunossupressoras são geralmente usados⁵.

Os critérios do BILAG referentes à atividade renal abrangem quatro categorias (A-D) e incluem considerações sobre proteinúria, aumento de pressão arterial, queda de função renal, sedimento urinário ativo e evidências histológicas de nefrite ativa⁹.

SLEDAI

Este índice apresenta-se como um formulário com 24 itens cujas definições se encontram ao lado dos itens; aqueles que estão presentes são anotados na coluna dos pontos e o total é calculado pela soma desses pontos, que varia de 0 a 105. Itens que se relacionam a risco de vida têm pesos maiores.

Foram escolhidas 24 variáveis por grau de importância dentre 37 inicialmente fornecidas a vários clínicos com a intenção de definir atividade. As manifestações constantes do índice devem estar presentes nos 10 dias que precedem a avaliação⁸.

Os itens constantes do SLEDAI com suas respectivas pontuações são os seguintes: convulsões (8), psicose (8), síndrome cerebral orgânica (8), distúrbios visuais (8), alterações dos nervos cranianos (8), cefaléia do LES (8), acidente cerebrovascular (8), vasculite (8), artrite (4), miosite (4), cilindros urinários (4), hematúria (4), proteinúria (4), piúria (4), novo "rash" (2), alopecia (2), úlceras de mucosa (2), pleurite (2), pericardite (2), complemento baixo (2), positividade para anticorpos anti-DNA ou aumento de título, de acordo com o método utilizado para sua determinação (2), febre (1), trombocitopenia (1), leucopenia (1).

Embora seja um dos sistemas mais práticos, alguns autores consideram-no como o mais fácil e rápido de preencher⁴; não chega a ser o ideal para o acompanhamento de pacientes com acometimento renal predominante; isso fica evidente quando consideramos as "definições" dos itens referentes à atividade renal:

- a) cilindros urinários: cilindros hemegranulares ou hemáticos;
- b) hematúria: > 5 eritrócitos/campo; excluir litíase, infecção ou outras causas;
- c) proteinúria: > 0,5g/24h; reinício ou aumento recente > 0,5g/24h;
- d) piúria: > 5 leucócitos/campo; excluir infecção.

Alterações mínimas no exame de urina ou dos níveis de proteinúria de 24 horas já garantem uma pontuação relativamente alta, que em quase todos os itens não é sensível a mudanças.

SLAM

Lista 33 manifestações clínicas e laboratoriais de LES, sendo cada uma classificada como ativa ou inativa. Graduações dessa atividade baseiam-se na gravidade crescente da incapacidade, destruição de órgãos, necessidade de seguir o paciente mais de perto ou de considerar uma mudança importante de tratamento: A pontuação varia de 0 a 86, e as manifestações devem estar presentes no mês que antecede a avaliação⁸.

No SLAM, 2 dos 32 itens avaliam o sistema renal: elevação da creatinina sérica ou redução da depuração de creatinina e presença de sedimento urinário ativo⁹.

LAI

É constituído de 5 partes. A parte 1 vem a ser uma avaliação da atividade global da doença pelo médico em escala analógica visual (VAS) com pontuação que varia de 0 a 3; a parte 2 é uma análise de 4 sintomas (fadiga, "rash", artrite, serosite) em escala (VAS) de 0 a 3 pontos; a parte 3 gradua a atividade de quatro sistemas orgânicos (neurológico, renal, pulmonar, hematológico) em escala de 0 a 3; a parte 4 envolve a medicação em uso, com diferentes pontuações, de acordo com a droga e a dose utilizadas; a parte 5 atribui pontos a três parâmetros laboratoriais: proteinúria, anticorpos anti-DNA e C3, C4 ou CH50. A pontuação final é o resultado de combinações de médias aritméticas dessas 5 partes. As manifestações incluídas devem ter ocorrido nas duas semanas que antecedem a avaliação. A pontuação final varia de 0 a 3⁸.

No estudo de Petri et al.¹⁰, os médicos tiveram melhor desempenho utilizando o LAI que o SLEDAI, e os resultados independeram do tipo de profissional que fez a observação, da experiência e do conhecimento do assunto; o menor número de itens a avaliar parece ter sido um fator determinante.

Apenas para ilustrar pequenas diferenças entre os índices, o SLEDAI valoriza a avaliação do envolvimento musculoesquelético e inclui artrite e miosite como indicadores de atividade desse sistema. Já o LAI refere-se apenas ao acometimento articular, mas inclui artralguas, além de artrite, como evidências de atividade⁵.

Esses 4 índices (mais comumente usados) são considerados como confiáveis e válidos e, em es-

tudos comparativos, têm mostrado que se correlacionam entre si⁸.

Na prática diária, ao serem aplicados esses sistemas de critérios, constatou-se que muitos dos resultados de exames necessários para compor o sistema de classificação não se encontram disponíveis por ocasião da consulta (por exemplo: resultados das determinações de anticorpos anti-DNA, C3, C4), que acabam sendo anotados retrospectivamente. Em outras palavras, o sistema pode até ser adequado para mensurar atividade, mas, na hora de estabelecer a conduta, não nos auxilia junto ao paciente, servindo eventualmente para estudos posteriores⁵. Isso leva alguns autores a questionarem se certos testes laboratoriais devem ser incluídos nesses sistemas; argumentam ainda que alguns deles (determinações de anticorpos anti-DNA e complemento) podem estar associados à atividade da doença apenas em casos isolados ou em subgrupos de pacientes, tais como aqueles com nefrite lúpica¹⁰.

Essas críticas são pertinentes e o problema é real, mas não nos parece possível abrir mão dos testes laboratoriais no julgamento de atividade global da doença, mesmo que esses autores estivessem aludindo apenas aos marcadores de atividade imunológica.

Para certas situações, têm sido propostas modificações dos índices já conhecidos; é, por exemplo, o caso do MEX-SLEDAI, sugerido para uso em países do Terceiro Mundo; inclui algumas modificações no SLEDAI original (distúrbios visuais, cefaléia lúpica, piúria), retira as determinações de anticorpos anti-DNA e complemento, acrescenta aumento de creatinina sérica superior a 5mg/dl, hemólise, peritonite, fadiga e linfopenia.

INDICADORES DE ATIVIDADE LÚPICA

GENERALIDADES

Podemos valer-nos de indícios de atividade nos mais diversos sistemas do organismo para formarmos nossa idéia da situação de atividade de um paciente. De fato, médicos acostumados a lidar com LES têm uma noção intuitiva da intensidade da atividade e dela lançam mão no dia-a-dia, sem ficar somando pontos em sistemas de graduação de atividade. Os aspectos usualmente analisados nessas ocasiões coincidem com muitos dos utilizados nesses sistemas de critérios, mas não com outros, pois, ao elaborar tais índices, os autores forçosamente têm que selecionar os que lhes parecem mais importantes ou apropriados para esse fim. Obviamente, especialistas diferentes têm vi-

sões diversas sobre os itens que devem ser incluídos e a forma como deveriam ser analisados. Como nefrologistas, encontramos dificuldade em utilizar os sistemas disponíveis, pois, embora a atividade renal seja bastante explorada, praticamente não se consegue graduá-la, documentar reativações e mudanças na gravidade de tal atividade ou distinguir uma lesão cumulativa de uma verdadeira atividade atual.

Vale salientar que a análise não deveria ser estática e esse talvez seja um dos principais defeitos da maioria das classificações disponíveis. Ter proteinúria não significa necessariamente atividade renal, pode tratar-se de uma alteração residual em glomerulonefrite lúpica, por exemplo; assim como uma creatinina sérica cronicamente elevada e inalterada, não é indício de atividade renal atual. No acompanhamento de casos com predomínio de atividade renal, os critérios disponíveis dificilmente possibilitam a diferenciação de graus de atividade em relação a esses pacientes.

Alguns autores consideram que os sistemas mais comumente usados são sensíveis às mudanças de atividade, mas outros discordam.

Sem qualquer intenção de esgotar as possibilidades, citaremos a seguir alguns indícios de atividade que devem ser considerados ao avaliarmos um paciente com LES. Deve-se ter em mente que os especialistas tendem a conhecer sutilezas relacionadas ao seu ramo de trabalho que permitem um diagnóstico mais preciso de alguns tipos de atividade.

Indícios gerais de atividade lúpica, subdivididos por órgãos/sistemas:

Critérios laboratoriais

1. Acometimento renal:
 - hematúria crescente de origem glomerular;
 - leucocitúria crescente (sem infecção);
 - proteinúria crescente;
 - níveis crescentes de creatinina sérica (aumento superior a 20%).
2. Acometimento hematológico:
 - plaquetopenia;
 - leucopenia (excluído uso recente de drogas mielotóxicas);
 - anemia (aparecimento ou agravamento, se comprovado que se trata de anemia hemolítica).
3. Acometimento do sistema imune:
 - consumo de complemento (total ou frações), sem que haja déficit congênito de componentes do sistema;
 - presença de anticorpos anti-DNA.

Critérios clínicos

1. Sintomas gerais: febre (sem suspeita de causa infecciosa), emagrecimento, alopecia.
2. Acometimento cutâneo (aparecimento ou piora): lesões de pele e mucosas variadas atribuíveis ao LES, "rash" cutâneo.
3. Hepatoesplenomegalia.
4. Adenomegalia.
5. Acometimento articular: artralgia, artrite.
6. Serosites.
7. Vasculites.
8. Acometimento de sistema nervoso central.

Os indícios citados são aqueles que corriqueiramente investigamos no Serviço de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina e que se consagraram ao longo dos anos de uso. Aqui, uma das preocupações é detectar mudanças de atividade renal, o que é essencial quando se lida predominantemente com pacientes com nefrite lúpica. Não há dúvida que é preciso ter em mente outras manifestações de atividade e individualizar a análise de cada caso.

Há autores que enfatizam outros parâmetros como indicativos de atividade; alguns deles, entretanto, são especialmente difíceis de atribuir ao LES. É o caso, por exemplo, da fadiga; Liang et al.⁷ relatam a fadiga como um sintoma incapacitante, afetando pelo menos 1/3 dos pacientes com LES e alguns sistemas a incluem como um critério de atividade.

MARCADORES LABORATORIAIS

Diversos marcadores vêm sendo pesquisados na tentativa de detectar precocemente os surtos de atividade lúpica, no entanto, nenhum deles é absoluto, ou seja, detectável em todas as situações em que a doença entra em atividade, qualquer que seja o órgão acometido, ainda que estejamos acompanhando um mesmo paciente.

Como marcadores laboratoriais de atividade lúpica, encontramos desde indicadores já consagrados, como anticorpos anti-DNA e complemento sérico, até imunocomplexos, β_2 -microglobulina (β_2 -M), cadeias leves livres de imunoglobulinas, receptor solúvel de IL-2 (sIL-2R), dentre outros. Seguem-se comentários sobre alguns deles.

Anticorpos anti-DNA nativo

A determinação seriada de anticorpos anti-DNA nativo parece ser um bom indicador no diagnóstico e acompanhamento de atividade clínica da doença¹¹.

Em alguns estudos, o principal objetivo terapêutico tem sido restabelecer concentrações normais de anti-DNA ou complemento. Tais tratamentos, entretanto, implicaram o uso de altas doses diárias de prednisona. Bootsma et al.¹² observaram que 89% das recidivas clínicas em pacientes com anti-DNA positivo foram precedidas por aumento pronunciado no anti-DNA, que pôde ser detectado 10 semanas antes de a recidiva ocorrer. Os autores demonstraram que aumentar a dose diária de prednisona após confirmar um aumento significativo em anti-DNA pode prevenir recidivas do LES na maioria dos pacientes com esses auto-anticorpos.

Em geral, se o tratamento foi iniciado no momento em que um aumento significativo no anti-DNA ocorreu, o nível de anti-DNA retornou ao basal. Por outro lado, os pacientes que não foram assim tratados apresentaram geralmente elevação gradual dos níveis de anti-DNA até que ocorresse a recidiva. Além disso, a pronta melhora na condição clínica ocorreu paralelamente à marcante redução nos níveis circulantes de anti-DNA¹².

Complemento

A atividade da doença relaciona-se à concentração do complemento sérico. Para tanto, têm sido utilizadas determinações de complemento total e frações¹¹ e mesmo níveis dos produtos de degradação dos componentes do complemento.

Porcel et al.¹³ constataram, em pacientes com atividade lúpica, níveis aumentados de C3a, C4a e complexo terminal do complemento diferentemente daqueles de LES estável e controles normais. Os níveis plasmáticos desses produtos de ativação do complemento apresentaram correlação positiva com a pontuação atribuída à atividade. Níveis de C3 refletiram melhor o grau de atividade que os de C4. As anafilatoxinas foram marcadores extremamente sensíveis de atividade, mas pouco específicas. A concentração de complexo terminal foi o parâmetro mais útil (77% de sensibilidade, 80% de especificidade) na monitorização de atividade lúpica, correlacionando-se melhor com o sistema de pontuação de atividade e mostrando-se um melhor marcador laboratorial da atividade do LES que as determinações convencionais do complemento.

Rother et al.¹⁴, estudando 79 pacientes com LES, constataram que C3d e particularmente o índice C3d/C3 são marcadores sensíveis de atividade da doença.

Alguns enfatizam a utilidade de C3a, C3d e C5a no seguimento desses pacientes¹¹.

Imunocomplexos

Estudos em nosso Serviço, utilizando a técnica de radioimunoensaio-fator reumatóide monoclonal em pacientes com LES, permitiram detectar imunocomplexos em 86,9% dos casos de doença ativa e em 22,7% daqueles de doença inativa; evidenciou-se associação positiva com parâmetros clínicos de atividade e associação negativa com níveis de C1q, C3 e C4.

No acompanhamento ambulatorial de pacientes lúpicos, a detecção de imunocomplexos por esta técnica revelou-se extremamente útil no diagnóstico precoce de atividade. Vale salientar que a associação com a atividade clínica não foi observada quando utilizada a técnica da congulutina para a detecção de imunocomplexos¹⁵.

Neopterina

Resultados iniciais de estudos realizados em nosso Serviço sugerem que níveis urinários de neopterina são particularmente elevados em pacientes com doença globalmente ativa ou apenas com atividade renal; no entanto, também estão aumentados fora de atividade, quando comparados com os níveis encontrados em indivíduos normais¹⁶.

Samsonov et al.¹⁷ demonstraram que níveis séricos de neopterina são um bom indicador de atividade em LES.

β_2 -microglobulina (β_2 -M)

Salgado Filho¹⁸, estudando 90 pacientes com LES, com e sem nefrite, em 120 situações, 56 em atividade e 64 sem atividade, encontrou níveis elevados de β_2 -M sérica (média 8,2mg/l no grupo ativo e 1,8mg/l no inativo) comparados com 1,4mg/l em média nos controles normais. A β_2 -M sérica alterada revelou sensibilidade e especificidade elevadas na detecção de atividade clínica da doença.

O índice de β_2 -M sérica/creatinina sérica foi capaz de separar pacientes com e sem atividade, independente da redução no ritmo de filtração glomerular.

A excreção urinária de β_2 -M, em amostra isolada ou cronometrada, e a fração de excreção de β_2 -M mostraram-se alteradas em 87,5 e 94% do total de pacientes com LES e em 100 e 100% dos pacientes com nefrite lúpica, respectivamente. Níveis urinários de β_2 -M e fração de excreção de β_2 -M revelaram-se mais elevados nos pacientes com nefrite lúpica nas classes III e IV.

Os resultados sugerem que os níveis séricos de β_2 -M e o índice β_2 -M/creatinina sérica são bons marcadores de atividade do LES, independente da existência de comprometimento renal.

Cadeias leves livres de imunoglobulinas

Apenas 60% das cadeias leves recém-sintetizadas no organismo são incorporadas às moléculas completas de imunoglobulinas; os demais 40% são liberados para o meio extracelular como cadeias leves livres (não-ligadas); estas são filtradas nos glomérulos e, em sua maioria, catabolizadas pelos túbulos renais proximais. Assim, na ausência de doença renal tubulointersticial, os níveis urinários das cadeias leves livres podem refletir a quantidade de imunoglobulinas produzidas *in vivo* por células B¹⁹.

Já em 1973, Epstein²⁰ sugeriu que a excreção urinária de cadeias leves livres de imunoglobulinas estava aumentada durante a atividade lúpica, inclusive precedendo seu início. Problemas técnicos relacionados à determinação laboratorial dessas proteínas, na época, tornaram a interpretação dos resultados questionável.

Em estudo de Hopper et al.¹⁹, aumento significativo dos níveis urinários de cadeias leves livres em geral se associou a recidiva clínica subsequente, enquanto níveis baixos ou normais caracterizam LES estável ou iniciativo.

Em estudo realizado por nós, envolvendo 43 pacientes com LES provenientes do Ambulatório de Glomerulonefrites da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP, utilizando teste imunoenzimométrico desenvolvido no Serviço, confirmamos que os níveis urinários das cadeias leves livres (*kappa* e *lambda*) relacionam-se à ocorrência de atividade lúpica.

Os níveis das cadeias leves em indivíduos normais foram inferiores aos de pacientes com LES “inativo” e esses, inferiores aos de pacientes com LES “ativo”; essas diferenças foram estatisticamente significantes. Como critério de graduação de atividade, utilizamos o SLEDAI. Essas determinações podem ser feitas em amostra isolada de urina e seus níveis isolados apresentaram ótima correlação com aqueles corrigidos pela creatinina urinária; o pH urinário não interferiu nas determinações de cadeias leves livres. A dosagem em amostra isolada de urina, sem necessidade de maiores cuidados com pH ou outros fatores interferentes, torna esse tipo de marcador bastante desejável.

Receptor solúvel de IL-2 (sIL-2R)

Diversos autores têm demonstrado que os níveis plasmáticos de receptores solúveis de IL-2 (sIL-2R) correlacionam-se com atividade lúpica^{12,17,21-23}.

Proteína C reativa

Alguns estudos têm explorado a determinação de proteína C reativa como marcador de atividade, mas tem-se mostrado de uso limitado¹¹. Mesmo em pacientes com doença ativa, níveis pouco elevados de proteína C reativa têm sido observados, embora sejam superiores aos daqueles com doença inativa, mas, em alguns pacientes, correlacionou-se com a atividade da doença²⁴.

CD25 e CD27 solúveis

Swaak et al.²⁵ mostraram que sCD25 e sCD27 poderiam ser utilizados como parâmetros de ativação do sistema imune; constataram correlação entre o perfil do sCD25 e o curso da doença em LES. Em estudo longitudinal de três pacientes lúpicos, observaram que sCD25 e sCD27 correlacionaram-se fortemente entre si e refletiram o curso da doença; precedendo todos os períodos de exacerbação, níveis aumentados de ambos os marcadores foram observados.

Font et al.²⁶ também encontraram níveis elevados de sCD27 em pacientes com LES e tal aumento correlacionou-se com atividade.

Outros

Muitos possíveis marcadores vêm sendo testados; no entanto, não é nosso objetivo apresentar todos eles. Alguns têm revelado correlação com atividade, ao menos em alguns estudos, como: receptor solúvel de TNF de 55kDA¹⁷, IL-6 urinária²⁷, IL-10 sérica²⁸, expressão de IL-2R, IL-4R e IL-6R em linfócitos de sangue periférico²⁹, índice CD69/CD3³⁰, auto-anticorpos contra a região colágeno-símile do Clq³¹, calprotectina³², ferritina³³, moléculas de adesão intercelular solúveis – sICAM-1²³, liberação espontânea de citidina-deaminase em sobrenadante de cultura de neutrófilos³⁴, níveis séricos de anticorpos anticélulas endoteliais^{35,36}, anticorpos antilactoferrina³⁷, expressão na superfície de células mononucleares de “heat shock protein 90”³⁸. Outros não se mostraram bons indicadores, como IL-6 sérica²⁷, níveis plasmáticos de CD4²¹ e CD8 solúveis^{17,21}; ou, ainda, outras avaliações dos mesmos parâmetros, como é o caso do sICAM-1³⁹, não revelaram associação com atividade.

Na verdade, é muito provável que grande parte dos marcadores propostos mais recentemente não tenha seu valor confirmado em outros estudos, sendo, então, como ocorreu no passado, abandonados.

Marcadores de atividade renal

Em nosso Serviço, vêm sendo avaliados como marcadores de atividade renal (e também global da doença) β_2 -microglobulina (níveis séricos, urinários e fração de excreção), cadeias leves livres de imunoglobulinas (níveis urinários) e neopterina (níveis urinários), além daqueles classicamente utilizados para tal fim (anticorpos anti-DNA, complemento, alterações urinárias e da função renal). Tais exames têm-se mostrado de interesse não só para nefrologistas, como também para os demais médicos que lidam com pacientes portadores de LES, em face da importância do acometimento renal (e do controle de suas exacerbações) na determinação do prognóstico da doença.

Chamaram nossa atenção, entre os estudos em andamento em outros serviços, aqueles que envolvem a determinação de anticorpos anticélulas endoteliais, que parecem detectar particularmente a ocorrência de nefrite lúpica ativa^{35,36}, além de vasculite³⁵.

ALTERAÇÃO CUMULATIVA

Mais recentemente, além da preocupação com a mensuração de atividade, tem-se procurado avaliar de forma objetiva a lesão acumulada⁴⁰.

O grupo SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) desenvolveu um índice que permite avaliar a alteração acumulada em pacientes com LES; ela envolve 12 sistemas do organismo e inclui a lesão em pacientes com LES independente de sua causa. Mede a lesão orgânica acumulada que ocorreu desde o início da doença. Aplica-se a pacientes com doença ativa ou inativa. A lesão pode resultar do processo da doença em si, de suas seqüelas ou do tratamento.

Em outras palavras, a lesão pode resultar de atividade prévia, levando à insuficiência do órgão (por exemplo: insuficiência renal), ou de uso da medicação (necrose avascular ou diabetes). Pode também decorrer de doença intercorrente, como neoplasia ou de procedimento cirúrgico para tratá-la. A fim de evitar confusão com atividade, cada item deve estar presente por pelo menos seis meses para ser incluído como índice de lesão. Assume-se que inflamação persistente por pelo menos seis meses causaria alguma injúria tecidual, resultando em lesão⁴⁰. Diferentemente da atividade, lesão no órgão implica doença irreversível⁷.

CONCLUSÃO

Detectar atividade em LES tem sido um desafio para todos aqueles que trabalham com essa doen-

ça. Vários marcadores têm sido analisados na esperança de se diagnosticar precocemente a atividade, visando sobretudo que as devidas medidas terapêuticas sejam tomadas em tempo útil.

Procuramos mostrar a diversidade de possíveis marcadores que se encontram em teste e acentuamos que, de fato, esses são apenas alguns exemplos. Infelizmente, poucos têm acrescentado informações às obtidas com bom conhecimento das manifestações clínicas de atividade e dos marcadores laboratoriais tradicionais. É provável que quanto mais venhamos a entender os mecanismos patogênicos do LES, mais próximos chegaremos dos marcadores ideais.

Embora, nas últimas quatro décadas, tenha ocorrido redução importante na mortalidade entre pacientes com LES, o mesmo não se pode dizer da morbidade. Tem-se observado que a atividade da doença, particularmente quando órgãos individuais são considerados, pode resultar em lesão específica ao órgão e morbidade aumentada. Sem dúvida, o manuseio do paciente com LES deve ser dirigido não apenas a prevenir a morte, mas também a reduzir a morbidade resultante da doença ou de sua terapia. Encarando-se a doença de uma forma mais ampla, tem-se considerado que, para determinar o prognóstico em LES, estabelecer a necessidade de tratamento, classificar o indivíduo em estudos clínicos, devem ser avaliados: atividade da doença, alteração acumulada e estado de saúde do paciente⁴⁰. Assim, em face da necessidade de uniformização dessas avaliações, vêm sendo criados e testados os sistemas de critérios de atividade e lesão acumulada.

De modo geral, a escolha do índice pelos clínicos depende de sua familiaridade com o índice e da facilidade para utilizá-lo. Alguns autores têm sugerido que a escolha de 1 ou 2 índices seria o melhor procedimento. Embora os sistemas existentes até o momento não sejam satisfatórios, usando-se, por exemplo, os mais aceitos internacionalmente, facilitaríamos a comparação dos resultados de estudos de diferentes centros, o que é essencial em uma doença por demais complexa e sobre a qual ainda temos muito o que aprender.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COHEN AS, REYNOLDS WE, FRANKLIN EC, KULKA JP, ROPES MW, SHULMAN LE, WALLACE SL: Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 21:643-648, 1971.
2. TAN EM, COHEN AS, FRIES JF, MASI AT, MacSHANE DJ, ROTHFIELD NF, SCHALLER JG, TALL N, WENCHESTER RJ: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271-1277, 1982.

3. ISENBERG C, BACON P, BOMBARDIER C, GLADMAN D, GOLDSMITH CH, KALUNIAN K, LIANG M, MADDISON P, NIVED O, RICHTER M, SNAITH M, SYMMONS D, UROWITZ M, ZOMA A: Criteria for assessing disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 16:2395-1396, 1989.
4. LIANG MH, SOCHER SA, LARSON MG, SCHUR PH: Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 32:1107-1118, 1989.
5. PETRI M, GENOVESE M, ENGLE E, HOCHBERG M: Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 34:937-944, 1991.
6. BOMBARDIER C, GLADMAN DD, UROWITZ MB, CARON D, CHANG CH, COMMITTEE ON PROGNOSIS STUDIES IN SLE: Derivation of the SLEDAI – a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 35:630-640, 1992.
7. LIANG MH, STERN S, ESDAILE JM: Systemic lupus erythematosus activity. An operational definition. *Rheum Dis Clin North Am* 14:57-66, 1988.
8. KALUNIAN KC: Definition, classification, activity, and damage index, in: *Dubois' Lupus Erythematosus*, 5th ed, edited by Wallace DJ, Hahn BH, Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, pp 19-29.
9. RETTORI RMV: *Avaliação da Proteína Carreadora do Retinól Urinária como Índice de Disfunção Tubular Proximal na Nefropatia Lúpica*, São Paulo, 1993. [Tese de Mestrado – Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo].
10. PETRI M, HELLMANN D, HOCHBERG M: Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. *J Rheumatol* 19:53-59, 1992.
11. SPRONK PE, LIMBURG PC, KALLENBERG CG: Serological markers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 4:86-94, 1995.
12. BOOTSMA H, SPRONK P, DERKSEN R, DE BOER G, HERMANS J, LIMBURG P, GMELIG-MEYLING F, KATER L, KALLENBERG C: Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 345:1595-1599, 1995.
13. PORCEL JM, ORDI J, CASTRO-SALOMO A, VILARDELL M, RODRIGO MJ, GENE T, WARBURTON F, KRAUS M, VERGANI D: The value of complement activation products in the assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 74:283-288, 1995.
14. ROTHER E, LANG B, COLDEWEY R, HARTUNG K, PETER HH: Complement split product C3d as an indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 12:31-35, 1993.
15. NISHIDA SK, ALVES MAVFR, RAMOS OL, PEREIRA AB: Characterization of circulating immune complexes detected by monoclonal rheumatoid factor and conglutinin radioimmunoassays in SLE nephritis. *J Clin Lab Immunol* 27:1-7, 1988.
16. MONTEIRO MCA, CASARINI DH, CENEDEZI MA, SATO EI, KIRSZTAJN GM, AJZEN H, PEREIRA AB: Urinary neopterin as a marker of activity in systemic lupus erythematosus. *Abstracts of the XIIIth International Congress of Nephrology*, Madrid, 1995.
17. SAMSONOV MY, TILZ GP, EGOROVA O, REIBNEGGER RM, NASSONOV EL, NASSONOVA VA, WACHTER H, FUCHS D: Serum soluble markers of immune activation and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 4:29-32, 1995.
18. SALGADO FILHO N: *Níveis Séricos e Urinários de Beta-2-microglobulina na Avaliação de Pacientes Portadores de Lupus Eritematoso Sistêmico*, São Paulo, 1994. [Tese de Doutorado – Escola Paulista de Medicina].
19. HOPPER JE, SEQUEIRA W, MARTELLOTTO J, PAPAGIANNES E, PERNA L, SKOSEY JL: Clinical relapse in systemic lupus erythematosus: correlation with antecedent elevation of urinary free light chain immunoglobulin. *J Clin Immunol* 9:338-350-350, 1989.
20. EPSTEIN WV: Immunologic events preceding a clinical exacerbation of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 54:631-636, 1973.
21. SPRONK PE, ter BORG EJ, HUITEMA MG, LIMBURG PC, KALLENBERG CG: Changes in levels of soluble T-cell activation markers, sIL-2R, sCD4 and sCD8, in relation to disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus: prospective study. *Ann Rheum Dis* 53:235-239, 1994.
22. LAUT J, SENITZER D, PETRUCCI R, SABLAY LB, BARLAND P, GLICKLICH D: Soluble interleukin-2 receptor levels in lupus nephritis. *Clin Nephrol* 38:179-184, 1992.
23. KLING E, BIEG S, BOEHME M, SCHERBAUM WA: Circulating intercellular adhesion molecule 1 as a new activity marker in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Investig* 71:299-304, 1993.
24. ter BORG EJ, HORST G, LIMBURG PC, van RIJSWIJK MH, KALLENBERG CGM: C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 17:1642-1648, 1990.
25. SWAAK AJ, HINTZEN RQ, HUYSEN V, van den BRINK HG, SMEENK JT: Serum levels of soluble forms of T cell activation antigens CD27 and CD25 in systemic lupus erythematosus in relation with lymphocytes count and disease course. *Clin Rheumatol* 14:293-300, 1995.
26. FONT J, PALLARES L, MARTORELL J, MARTINEZ E, GAYA A, VIVES J, INGELMO M: Elevated soluble CD27 levels in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 81:239-243, 1996.
27. PETERSON E, ROBERTSON AD, EMLER W: Serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 5:571-575, 1996.
28. HOUSIAU FA, LEFEBVRE C, van den BERGHE M, LAMBERT M, DEVOGELAER JP, RENAULD JC: Serum interleukin 10 titers in systemic lupus erythematosus reflect disease activity. *Lupus* 4:393-395, 1995.
29. CHAN EY, LAU CS, ZOLA H: Expression of IL-2R, IL-4R, IL-6R on peripheral blood lymphocytes in systemic lupus erythematosus and correlation with disease activity: a prospective study. *J Clin Pathol* 49:660-663, 1996.
30. SU CC, SHAU WY, WANG CR, CHUANG CY, CHEN CY: CD69 to CD3 ratio of peripheral blood mononuclear cells as a marker to monitor systemic lupus erythematosus disease activity. *Lupus* 6:449-454, 1997.
31. SJOHOLM AG, MARTENSSON U, STURFELT G: Serial analysis of autoantibody responses to the collagen-like region of Clq, collagen type II, and double stranded DNA in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 24:871-878, 1997.
32. HAGA HJ, BRUN JG, BERNTZEN HB, CERVERA R, KHAMASHTA M, HUGHES GR: Calprotectin in patients with systemic lupus erythematosus: relation to clinical and laboratory parameters of disease activity. *Lupus* 2:47-50, 1993.
33. NISHIYA K, HASHIMOTO K: Elevation of serum ferritin levels as a marker for active systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 15:39-44, 1997.
34. YU CL, TSAI CY, SUN KH, CHEN YS, LIN WM, LIAO TS, CHEN KH, WANG SR: Increased spontaneous release of cytidine deaminase by polymorphonuclear neutrophils of patients with active systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 31:675-678, 1992.
35. D'CRUZ DP, HOUSIAU FA, RAMIREZ G, BAGULEY E, McCUTCHEON J, VIANNA J, HAGA HJ, SWANA GT, KHAMASHTA MA, TAYLOR JC: Antibodies to endothelial cells in systemic lupus erythematosus: a potential marker for nephritis and vasculitis. *Clin Exp Immunol* 85:254-261, 1991.

36. PERRY GJ, ELSTON T, KHOURI NA, CHAN TM, CAMERON JS, FRAMPTON G: Antiendothelial cell antibodies in lupus: correlations with renal injury and circulating markers of endothelial damage. *Q J Med* 86:727-734, 1993.
37. LEE SS, LAWTON, JW, CHAN CE, LI CS, KWAN TH, CHAU KF: Antilactoferrin antibody in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 31:669-673, 1992.
38. ERKELLER-YÜKSEL FM, ISENBERG DA, DHILLON VB, IATCHMAN DS, LYDYARD PM: Surface expression of heat shock protein 90 by blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 5:803-814, 1992.
39. TULEK N, AYDINTUG O, OZORAN K, TUTKAK H, DUZGUN N, DUMAN M, TOKGOZ G: Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 15:47-50, 1996.
40. GLADMAN D, GINZLER E, GOLDSMITH C, FORTIN P, LIANG M, UROWITZ M, BACON P, BOMBARDIERI S, HANLY J, HAY E, ISENBERG D, JONES J, KALUNIAN K, MADDISON P, NIVED O, PETRI M, RICHTER M, SANCHEZ-GUERRERO, SNAITH M, STURFELT G, SYMMONS D, ZOMA A: The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 39:363-369, 1996.

Agradecimentos

À FAPESP (Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo) que financiou as pesquisas relacionadas às determinações urinárias de cadeias leves livres e contribuiu para outros estudos sobre LES em nosso serviço.

A Sonia K. Nishida e a Marcelo S. Silva, integrantes do Laboratório de Imunopatologia da EPM-UNIFESP, cujos conhecimentos nesta área muito contribuíram para a conclusão dos estudos sobre atividade lúpica.

Ao Dr. Aparecido B. Pereira, Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia da EPM-UNIFESP, que idealizou diversos estudos sobre LES e criou condições para que pesquisas sobre marcadores laboratoriais de atividade nesta doença pudessem ser feitas em nosso meio, sempre preocupado com a real aplicabilidade clínica desses trabalhos.

SÍNDROME HEMOLITICOURÊMICA

Pedro Jabur

Luiz Antonio Miorin

Hélio Gomes Cardim Silva

Dino Martini Filho

Yvoty Alves dos Santos Sens



INTRODUÇÃO

A síndrome hemoliticourêmica (SHU) caracteriza-se pela ocorrência simultânea de anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiência renal. É doença heterogênea, com etiologia multifatorial, que acomete crianças mais freqüentemente e, mais raramente, os adultos. Há uma considerável superposição entre o quadro clínico e morfológico da SHU e o da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), que pode representar variáveis clínicas de uma mesma doença. Na SHU ocorre envolvimento renal predominante em crianças, enquanto na PTT os sintomas neurológicos e de pele predominam, sendo mais freqüentes em adultos. A microangiopatia trombótica é a lesão anatômica característica desta síndrome clínica, levando à trombocitopenia associada com agregação plaquetária na microcirculação de vários órgãos e anemia hemolítica pela ruptura eritrocitária na microcirculação lesada¹.

A SHU foi descrita inicialmente por Gasser et al., em 1955, que a diferenciaram da PTT e definiram as principais manifestações clínicas (anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiência renal aguda) e observaram a ocorrência de duas formas: a familiar recorrente e outra, associada a prognóstico mais favorável². Em 1967, Habib et al. descreveram a lesão histopatológica renal da microangiopatia trombótica³. Kaplan et al. definiram o conceito da síndrome, suas diferentes etiopatogenias, deram ênfase às diferentes entidades clínicas que podem estar presentes nesta síndrome, incluindo a forma familiar e sua transmissão gêné-

tica^{4,5}. No Brasil, Penna et al., em 1967, descreveram pela primeira vez um caso clínico da síndrome, seguidos por Lobato et al.^{6,7}.

Desde a descrição de Gasser et al. vários estudos têm estabelecido o caráter multissistêmico da microangiopatia trombótica². Observa-se na literatura um aumento crescente do número de casos descritos, o que pode corresponder a aumento da incidência ou à realização de mais diagnósticos pelo melhor conhecimento desta doença.

FORMAS CLÍNICAS

A SHU pode ser classificada em duas formas clínicas: a "típica" ou forma clássica, que ocorre principalmente em crianças lactentes e pré-escolares, freqüentemente em epidemias no verão e outono com pródromos de diarreia (D⁺) algumas vezes com sangue, geralmente associada com infecção intestinal por bactérias (*Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* e *Streptococcus pneumoniae*) produtoras de toxina chamada de "shiga-like" ou verotoxina, e a forma "atípica" ou esporádica, geralmente não precedida de diarreia (D⁻), que ocorre em casos isolados (5-10%) geralmente em adultos e com pior prognóstico. É associada a diversas condições, como uso de medicamentos, gravidez, infecções virais, doenças sistêmicas, transplante de órgãos, anomalias do complemento e, em alguns casos, história familiar^{8,9}.

A SHU ocorre predominantemente sob a forma "típica" e raramente sob a forma familiar. A raça branca é a mais acometida e ambos os sexos

são igualmente afetados¹⁰. Foi descrita maior predisposição em caucasianos portadores de HLA-B40, mas a frequência de HLA-B40 é significativamente maior em caucasianos que em negros americanos^{11,12}.

Recentemente, Repetto classificou a SHU em quatro grupos: 1. associada a infecções, incluindo a forma clássica epidêmica (enteropática) com grande prevalência em crianças; 2. idiopática, que pode ser hereditária ou esporádica e provavelmente relacionada a disfunção endotelial primária; 3. associada a doenças sistêmicas ou a outros fatores precipitantes; 4. conseqüente a exposição a toxinas (drogas ou radiação)¹³.

Pode-se também dividir as causas em dois grandes grupos: a) associadas a infecção e b) não-associadas a infecção prodrômica, na qual se incluem as idiopáticas quando não se encontra nenhum antecedente ou fator precipitante¹⁴. Independentemente da causa, a SHU resulta em extensa lesão endotelial da microvasculatura renal.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência de SHU é estimada em 2,1 casos por 100.000 pessoas/ano, com maior incidência em crianças menores de cinco anos e menor em adultos de 50 a 59 anos e corre em paralelo com a flutuação sazonal de infecção por *Escherichia coli* sorotipo O157:H7, produtor de verotoxina¹⁵. Na América do Norte a *E. coli* sorotipo O157:H7 é o germe mais freqüente, porém na Argentina, onde é relatada a maior prevalência mundial, foi identificada somente em 2% das crianças com SHU⁹. O mais importante modo de transmissão da doença parece ser por meio de alimentos contaminados, como a carne malcozida, hambúrguer, o leite não-pasteurizado e o suco de fruta. O gado parece ser um reservatório importante da *E. coli* O157:H7, sendo freqüentemente isolada no leite e nas fezes¹⁶. A transmissão também pode ocorrer de pessoa a pessoa em casos esporádicos ou em epidemias⁹. Estima-se que, após exposição à *E. coli* O157:H7, de 38% a 61% das pessoas desenvolvem colite hemorrágica e 2% a 7% destas evoluem para SHU¹⁷. Infecção por *E. coli* produtora de verotoxina foi relatada em 75% de crianças com SHU¹⁸. A verotoxina livre pôde ser demonstrada em 48% das crianças argentinas, enquanto a infecção por *E. coli* O157:H7 ocorreu em somente 2% dos casos, sugerindo que outros patógenos produtores de verotoxina sejam importantes como causa de SHU¹⁹. As epidemias de SHU podem ser causadas por subtipos da *E. coli* O157:H7 não detectados por métodos tradicionais, assim como por *Shigella dysenteriae* tipo 1^{20,21}. Há rela-

tos de SHU causada por *Salmonella typhi*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Pseudomonas bacteroides* e vírus (Portillo, HIV, Coxsackie, Epstein-Barr, influenza, entre outros)²¹.

A forma "atípica" esporádica, ou D⁻, não apresenta variação sazonal e ocorre em adultos e crianças de qualquer idade. Diferencia-se da forma clássica pelas características epidemiológicas e pelo prognóstico desfavorável^{22,23}. Os fatores predisponentes incluem gravidez, drogas, doenças sistêmicas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, hipertensão arterial maligna, infecções virais, transplantes de órgãos, neoplasias e seu tratamento com antitumorais (mitomicina, cisplatina, bleomicina) e herança genética autossômica recessiva ou dominante^{17,24-29}. A SHU também pode seguir-se a infecção urinária produzida pela *E. coli*³⁰.

As formas associadas à gestação geralmente ocorrem no terceiro trimestre da gravidez, como complicação da pré-eclâmpsia, geralmente com bom prognóstico. Na insuficiência renal aguda pós-parto, apresenta hipertensão grave e pior prognóstico^{17,18,31}.

A ocorrência de microangiopatia trombótica no lúpus eritematoso sistêmico (LES) tem sido considerada rara mas, nestes últimos tempos, mais casos têm sido relatados e estudos por autópsia mostram uma maior ocorrência da associação não diagnosticada pela similaridade dos sintomas. Os anticorpos antifosfolípidos e o anticoagulante lúpico têm sido encontrados freqüentemente nestes casos. Assim, a SHU deve ser considerada em pacientes com LES que apresentem sintomas neurológicos ou insuficiência renal e o seu reconhecimento precoce e terapêutica com infusão de plasma ou plasmaférese podem melhorar o prognóstico³².

Embora a SHU possa ser associada com adenocarcinoma mucinoso do trato gastrointestinal, pâncreas ou próstata, tem sido relatada mais comumente como complicação da quimioterapia, principalmente com a mitomicina C quando a dose total é superior 30 a 50mg/m², com a combinação de bleomicina e cisplatina ou com o uso de radiação e altas doses de quimioterapia antes do transplante de medula³³⁻³⁷. Uma síndrome semelhante à SHU também pode ser induzida por contraceptivos orais contendo estrógenos³⁸. A primaquina, associada à deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, pode levar à SHU³⁹. A quinina tem sido associada a episódios recorrentes de SHU e às vezes pelas bebidas que contêm quinino⁴⁰⁻⁴². A ticlopidina, geralmente utilizada como antiagregante plaquetário e ocasionalmente usada no tratamento da PTT, também tem sido implicada⁴³⁻⁴⁵. Também foi descrita associada à administração de

alfa-interferon no tratamento da leucemia mielocítica crônica⁴⁶. A SHU associada ao vírus HIV tem sido relatada como causa de púrpura microangiopática em adultos¹⁷.

No transplantado renal, como doença primária, a SHU é eventualidade rara, exceto pela possível toxicidade precoce da ciclosporina e rejeição vascular aguda, que podem levar à lesão vascular renal indistinguível da doença primária, sendo que os relatos são contraditórios nos seus vários aspectos e conclusões⁴⁷. Uma situação em que pode ocorrer, possivelmente levando à perda tardia do transplante, é em associação com infecção pelo HIV⁴⁸. Em 5% de 436 receptores de transplante renal a SHU foi encontrada, com prevalência semelhante em receptores de rim de cadáver ou doador vivo. O prognóstico foi pobre quando ocorreu precocemente após o transplante em receptores de rim de cadáver, com 55% de perda do enxerto, sendo mais favorável naqueles em que a SHU ocorreu tardiamente ou naqueles com doador vivo independente do tempo em que ocorreu a SHU no pós-transplante⁴⁹. A recorrência da SHU após o transplante de órgãos sólidos é controversa, sendo mais freqüente após o transplante renal, em média entre 25% e 50% dos casos^{26,47,50}. Estes dados são discutíveis porque tanto a rejeição vascular aguda como a ciclosporina podem levar à lesão da microangiopatia trombótica indistinguível da doença primária. A SHU primária pode levar à perda do enxerto em 10 a 50% dos casos, com sobrevida do enxerto em 2 anos de somente 35%⁵⁰⁻⁵². Em 17 transplantes renais realizados em 12 pacientes com SHU como doença primária, ocorreu recidiva em cerca da metade dos casos⁵³. Em outro estudo que analisou o risco de recorrência em pacientes com formas típicas ou atípicas de SHU, a recorrência foi quase exclusivamente restrita as formas atípicas e não foi mais freqüente naqueles que receberam ciclosporina ou preparações antilinfócitos⁵⁴.

A implicação da ciclosporina A na SHU pós-transplante também é controversa^{17,22,26,55,56}. Tacrolimus (FK 506) e OKT³ usados como imunossuppressores também estão implicados na patogenia da SHU⁵⁷⁻⁵⁹. Em transplantados que desenvolvem SHU é aconselhável a descontinuação da ciclosporina ou redução de sua dosagem. A mudança da imunossupressão para o micofenolato de mofetil ou para FK 506 são possíveis alternativas^{60,61}.

A prevalência da forma familiar de SHU na Argentina é de 3% e na Europa 10%^{23,62}. Kaplan et al., baseados no estudo de 83 irmãos em 41 famílias, diferenciaram as formas familiares em dois grupos⁵. No primeiro grupo, entre irmãos, os ca-

sos foram esporádicos, com intervalo entre o início da doença de dias a semanas e bom prognóstico. Estas seriam formas provavelmente adquiridas. No segundo grupo de irmãos, o intervalo foi maior que 1 ano, com recidivas freqüentes, mau prognóstico e mortalidade de 68%. Esta forma seria herdada com padrão autossômico recessivo ou dominante^{56,63,64}. Voyer et al. classificaram a SHU familiar em: concomitante, não-concomitante e recorrente⁶². Alguns pacientes com a forma atípica podem ter a forma autossômica recessiva, mesmo sem outros familiares acometidos e haveria a recorrência após o transplante renal^{62,63}. Há um subgrupo de crianças com uma ou mais recidivas, freqüentemente entre gêmeos, que apresentam alta mortalidade e grande chance de recidivar em rins transplantados. Nas formas hereditárias a hipocomplementemia é comum ou pode caracterizar a recorrência no transplante¹³.

A maioria das famílias relatadas na literatura apresenta herança autossômica recessiva acometendo crianças ou adultos, evoluindo de forma gradual com recidivas freqüentes, levando à insuficiência renal terminal e ao óbito em 65% dos casos⁶⁵⁻⁶⁷. A forma autossômica dominante é mais rara, acometendo principalmente adultos, e identificada pela presença de hipocomplementemia e do haplótipo HLA A3, B7^{8,63}. O acometimento renal pode ser desencadeado pela gravidez, e a mortalidade é de 90%^{63,64}. Foi descrito caso de SHU recorrente com hipocomplementemia e linfangiectasia intestinal que poderia ser uma nova associação dentro dos subgrupos da SHU⁶⁸.

PATOGÊNESE

A lesão endotelial é o fator primordial na SHU, sendo fundamental na seqüência de eventos que levam à agregação plaquetária intravascular e à sua adesão nas superfícies vasculares danificadas. Não está claro como a lesão endotelial ocorre ou se o envolvimento das plaquetas é primário ou secundário. *In vitro*, são tóxicos para o endotélio: endo e extratoxinas bacterianas, anticorpos, imunocomplexos e certas drogas¹. Até 90% das crianças com SHU associada a diarreia têm evidência de infecção por *E. coli* e o sorotipo O157:H7 foi reconhecido em 70% destes pacientes²⁷. A *E. coli* produtora de verotoxina pode produzir dois tipos de toxinas: verotoxina-1 e verotoxina-2, que são conhecidas como toxinas "shiga-like" pela semelhança com a toxina da *Shigella dysenteriae* tipo 1⁶⁹. As verotoxinas são formadas por duas subunidades: "A", com efeitos tóxicos, e "B", que se liga a receptores glicolipídicos específicos (Gb³) na superfície da célula. Após a ligação e internalização da toxi-

na, a subunidade "B" é dissociada e transferida do aparelho de Golgi para o retículo endotelial, onde é clivada em subunidades A1 e A2. O efeito tóxico é mediado pela subunidade A1, que inibe a síntese de proteínas²⁷. A *E. coli* liga-se ao receptor específico na mucosa do cólon, multiplica-se, causa morte celular com conseqüente diarreia. Cepas capazes de produzir verotoxina lesam a vasculatura da mucosa, causando colite hemorrágica. A toxina, alcançando a circulação sistêmica, causa lesão microvascular em órgãos-alvo, levando ao quadro clínico da SHU^{15,27}. Baseado em estudos em animais, tem-se sugerido que o comprometimento do órgão-alvo pode refletir diferentes distribuições de receptores na criança e no adulto^{17,70}. Lipopolissacarídes bacterianos podem atuar sinergicamente com verotoxinas para iniciar a reação inflamatória em órgãos-alvo pela indução da produção local de mediadores inflamatórios, como TNF- α ou interleucinas¹⁷. O aumento da produção de TNF- α pode ser importante na patogênese da lesão vascular, favorecendo a adesão de neutrófilos com liberação de mediadores citotóxicos para a parede do vaso^{71,72}. A verotoxina e as endotoxinas bacterianas podem induzir sinergicamente a produção de TNF- α no rim, o que explicaria em parte o envolvimento renal na SHU por infecção pelo *E. coli* produtor de verotoxina⁷³. A verotoxina liga-se, no rim, proporcionalmente à quantidade de receptores presentes, e as células mesangiais humanas expressam altos níveis de receptores sob condições basais. Assim, a célula mesangial pode ser um alvo independente na SHU D⁺¹⁴.

Além disto, o aumento da força de tração gerada pelo fluxo sanguíneo sobre os sensores mecânicos aumenta a liberação de óxido nítrico (NO) das células endoteliais, estimulando a secreção de TNF-alfa e interleucina-1 de células inflamatórias, com posterior ativação de leucócitos. O NO pode interagir com radicais O₂⁻, derivado dos neutrófilos ativados, para formar outros radicais citotóxicos, favorecendo a reação inflamatória e a lesão morfológica^{27,74}. Citocinas têm muitas ações sobre o endotélio, sendo que os dois principais efeitos pró-inflamatórios são a promoção de trombose e um aumento na adesão dos leucócitos¹⁴. Na fase aguda da SHU D⁺, os níveis plasmáticos de endotelina estão muito aumentados, e o plasma destes pacientes estimula a síntese de endotelina em culturas de células da microvasculatura de rato⁷⁵.

A lesão do endotélio vascular também libera para a circulação grandes múltímeros do fator von Willebrand (vWF) que são estocados nos corpos de Wibbel-Pallade das células endoteliais. Em pacientes com PTT crônica recorrente, estes múltíme-

ros são cronicamente liberados na circulação e desaparecem durante a fase aguda da doença. Pela ligação com receptores plaquetários, eles contribuem para a formação de trombos microvasculares⁷⁶. O aumento da força de tração do fluxo sanguíneo pode contribuir para a liberação de grandes múltímeros das células endoteliais e explicar o aumento da proteólise do vWF na microvasculatura lesada⁷⁷. Adicionalmente, uma reduzida bioviabilidade da prostaglandina I₂ (PGI₂) e do inibidor do fator tecidual plasmático, uma proteína anticoagulante endógena, e, alternativamente, concentrações aumentadas do inibidor do ativador do plasminogênio, todos podem contribuir para manter o processo microangiopático, pela redução da tromborresistência endotelial, estabilizando o trombo microvascular^{1,78,79}.

As células endoteliais lesadas podem favorecer a agregação plaquetária pela liberação do fator ativador das plaquetas (PAF) e de outros ativadores plaquetários específicos⁸⁰. Muito se fala sobre a deficiência de prostaciclina na SHU, pois tecido vascular retirado de alguns pacientes com SHU geram níveis muito baixos de prostaciclina e o plasma destes doentes é incapaz de estimular a síntese de PGI₂^{75,81}.

A explicação clássica para a anemia hemolítica angiopática é de que as hemácias sofrem lise mecânica por fibras de fibrina quando elas passam através da microcirculação parcialmente ocluída. Entretanto, a lesão oxidante causa não somente hemólise mas também faz as hemácias mais suscetíveis à injúria mecânica por danificar a membrana celular e contribuir para a sua deformidade¹⁴.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro típico da SHU é de anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiência renal aguda com oligúria em 60% dos casos²⁷. Ela deve ser sempre considerada naqueles pacientes com anemia de início agudo e trombocitopenia, que são os sintomas mais comuns, ocorrendo em 80% dos pacientes⁸². A SHU ocorre frequentemente 2 a 14 dias após o início de sintomas prodrômicos gastrointestinais: vômito, dor abdominal e diarreia, que é hemorrágica em 72% dos casos e apresenta febre. Os sintomas neurológicos incluem sonolência, confusão, convulsões ou coma em 1/3 dos pacientes. Sintomas clínicos adicionais resultam de trombose microvascular em intestinos, pâncreas, musculatura esquelética e cardíaca. É essencial para o diagnóstico a presença de anemia hemolítica microangiopática: o esfregão de sangue periférico revela aumento do número de esquizócitos,

a contagem de reticulócitos está aumentada e há outros indicadores de hemólise intravascular, como elevação da deidrogenase láctica e valores baixos de haptoglobina. O teste de Coombs é negativo, indicando que a anemia não é mediada imunologicamente. Leucocitose moderada pode acompanhar a anemia hemolítica. Leucocitose acima de $13.000/\text{mm}^3$ nos três primeiros dias é indicação de risco aumentado de desenvolver a doença⁸³. São normais o tempo de protrombina, o de tromboplastina parcial ativada, o fibrinogênio e os fatores da coagulação, o que diferencia a SHU da coagulação intravascular disseminada. Entretanto, pode ser observada leve fibrinólise com discreta elevação dos produtos de degradação da fibrina. Trombocitopenia está presente, geralmente abaixo de $60.000/\text{mm}^3$. Os achados urinários mais comuns são hematúria microscópica e proteinúria discreta. Hematúria macroscópica pode ocorrer. A gravidade da insuficiência renal aguda pode ser um indicador prognóstico.

A *E. coli* produtora de verotoxina ou a verotoxina livre podem ser encontradas nas fezes no início da diarreia e o aumento do título de antiverotoxina ou polissacarídes anti-*E. coli* podem ser detectados mais tarde na circulação. A detecção de verotoxina-2 em pacientes com diarreia foi associada a maior risco de desenvolver SHU, sugerindo maior virulência¹⁵. Foram encontrados como fatores de risco para seqüelas renais o sexo masculino, a hipertensão, anúria prolongada e valores de hemoglobina acima de 10g/dl ⁸⁴. A gravidade e a duração da insuficiência renal são os mais importantes fatores prognósticos da evolução a longo prazo, sendo que somente 60% dos pacientes que necessitam de diálise por mais de oito dias têm função renal normal após 10 anos e aqueles que necessitam de diálise por mais de 28 dias nunca recuperam a função renal¹⁷. O comprometimento do sistema nervoso central está associado à maior mortalidade na fase aguda. Miocardiopatia pode ocorrer em 43% dos casos²³ e pancreatite também pode ocorrer na SHU⁸⁵. Isquemia bilateral dos membros inferiores, com dor severa e púrpura, pode evoluir com necrose simétrica, possivelmente causada por coagulação intravascular disseminada⁸⁶.

A SHU atípica (D^-) é precedida, em 40% dos casos, por infecção do trato respiratório superior¹⁵. A evolução algumas vezes é crônica, com recidivas. Até 50% dos casos progridem para insuficiência renal terminal ou têm lesão cerebral irreversível, sendo que 25% podem morrer na fase aguda da doença²⁹. As formas associadas à gravidez geralmente ocorrem próximas ao parto, como complicação da pré-eclâmpsia, e muitos casos se re-

cuperam completamente com o parto. A SHU pós-parto freqüentemente se caracteriza por hipertensão severa e mau prognóstico. A evolução da SHU é invariavelmente pobre em pacientes com a doença pelo HIV manifestada. É má a evolução da SHU em neoplasia ou relacionada ao uso de mitomicina.

A SHU *de novo* é rara em receptores de transplante renal, sendo mais freqüente a recorrência no transplante renal em pacientes com SHU familiar e crônica recorrente¹⁷. A análise do risco de recorrência da SHU no rim transplantado apresenta alguma dificuldade porque: 1. a microangiopatia trombótica pode ser o padrão patológico da rejeição vascular aguda; 2. a microangiopatia trombótica tem sido diagnosticada em transplantados recebendo ciclosporina; 3. a recidiva tem sido relatada em crianças mais velhas e adultos que tiveram recorrência ou nas formas familiares não epidêmicas. Crianças com a forma epidêmica clássica que recebem transplante renal têm risco baixo de recorrência e a evolução do enxerto a longo prazo não é diferente daqueles com outras causas de insuficiência renal. Nestes, o uso da ciclosporina A não parece aumentar o risco de recorrência^{13,87,88}.

PATOLOGIA

As lesões próprias da SHU estão sediadas nos vasos arteriais e glomérulos. Nos glomérulos, as lesões apresentam grande variabilidade. Assim, à microscopia óptica, é freqüente a visualização de glomérulos aparentemente normais ao lado de outros com comprometimento severo por processos degenerativos, edema das células endoteliais, espessamento das paredes dos capilares glomerulares, com aspecto de “duplo contorno”, mais microtrombos intraluminares. Secundariamente, encontramos intensa congestão vascular com retração do novelo capilar e conseqüente aumento do espaço de Bowman.

A célula endotelial atingida pelo processo destaca-se da membrana basal. O espaço subendotelial que se forma é ocupado por fluido semelhante ao precipitado plasmático. Em meio a este material, encontramos fibrina, fragmentos plaquetários, restos citoplasmáticos de células mesangiais e endoteliais e microfibrilas. Apesar de a capacidade funcional da célula endotelial estar comprometida, a síntese da membrana basal não é interrompida. Este fato contribui para o surgimento do aspecto em “duplo contorno” das paredes dos capilares glomerulares. Com o passar do tempo, os depósitos subendoteliais tornam-se densos. Fibrinogênio e seus subprodutos desaparecem e as estruturas voltam ao normal.

As alterações mesangiais são muito mais sérias e de pior conseqüência. Inicialmente, a matriz mesangial assume aspecto fibrilar com acentuado edema. Posteriormente, surgem degenerações celulares, deposição de fibrina, colapso parcial ou total das alças capilares e mesangiólise. A estrutura do novelo capilar é destruída total ou parcialmente e o glomérulo transforma-se, com o passar do tempo, em esférula fibrosa.

Os trombos intraluminares, quando presentes, são formados por fibrina e plaquetas. Normalmente localizam-se no hilo glomerular estendendo-se para os demais capilares do novelo. Obstruções totais são raras.

As lesões arteriais e arteriolas são similares às dos glomérulos. O endotélio destaca-se da membrana basal e o espaço é ocupado por plaquetas, fibrinogênio, proteínas plasmáticas e depósitos fibrinóides. Acúmulos desta natureza também podem ocorrer nas tûnicas média e íntima das paredes dos vasos. A tûnica íntima fica espessada à custa de proliferação celular e acúmulo de material mucóide de aspecto hialino. Trombos de plaquetas e fibrina estão presentes. Microaneurismas podem se formar, principalmente ao nível das arteriolas aferentes, que com a evolução da doença sofrem trombose com posterior organização do trombo.

A intensidade das lesões tubulares e intersticiais é diretamente proporcional ao grau de isquemia. Nos comprometimentos leves, encontramos sempre processos degenerativos tubulares, nos mais severos necrose tubular ou mesmo infartos anêmicos do parênquima podem ser encontrados⁸⁹⁻⁹².

Habib et al. consideraram as alterações histopatológicas descritas acima próprias da SHU e propuseram o termo microangiopatia trombótica³ (Fig. 12.1). Segundo a autora, o quadro anatomo-patológico pode ser de três tipos: a) microangiopatia trombótica predominantemente glomerular – as lesões concentram-se predominantemente nos glomérulos. O novelo capilar apresenta células endoteliais tumefeitas, descoladas da membrana basal, com luzes parcial ou totalmente colapsadas. O mesângio está expandido com disposição axial e hipertrófico. Microtrombos são raros. Os glomérulos não comprometidos têm tufo capilares retraídos com conseqüente aumento dos espaços de Bowman. As lesões arteriais são discretas, representadas por tumefação das células endoteliais; b) microangiopatia trombótica predominantemente arteriolar (Fig. 12.2) – caracteriza-se por comprometimento difuso e severo, não somente das arteriolas como também das artérias interlobulares e arciformes. Os vasos estão obs-

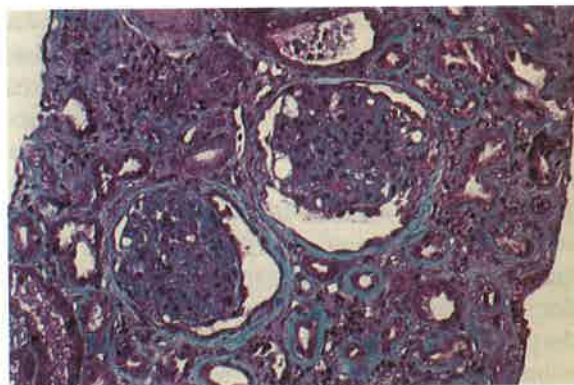


Figura 12.1 – Microangiopatia trombótica – glomérulos com tufo capilares retraídos, com aumento dos espaços de Bowman, luzes colapsadas com aumento da matriz mesangial. Arteriolas de paredes tortuosas e espessadas por proliferação da média e íntima. Interstício difusamente substituído por fibrose que atrofia os túbulos. Coloração: tricrômico de Masson. Aumento de 480 vezes.



Figura 12.2 – Artéria de médio calibre com parede espessada por proliferação predominantemente da tûnica íntima. Luz parcialmente ocluída por trombo de fibrina. Coloração: tricrômico de Masson. Aumento de 480 vezes.

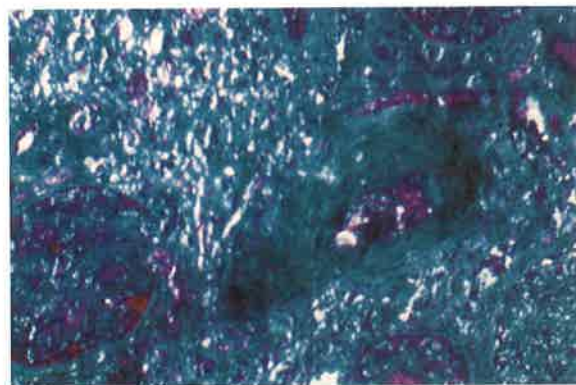


Figura 12.3 – Necrose cortical difusa comprometendo glomérulo e arteriôla de parede extremamente espessada. Acúmulos fibrinóides. Coloração: tricrômico de Masson. Aumento de 480 vezes.

truídos ou por tumefação das células endoteliais ou por endoarterite fibrosa com ou sem trombose. As estruturas glomerulares estão conservadas; c) necrose cortical (Fig. 12.3) – a necrose do parênquima renal que se associa à SHU não tem especificidade. Pode ser difusa ou limitada a determinadas porções do tecido cortical. Nas áreas de necrose encontramos lesões arteriolares ou glomerulares próprias de microangiopatia trombótica. Em fase mais tardia estes focos podem encerrar cristais de cálcio.

Apesar destas diferenças, sabe-se que a necrose cortical, microangiopatia trombótica glomerular e arteriolar representam variedades morfológicas de uma mesma doença onde a lesão primária da célula endotelial atinge eletivamente os glomerulos ou as arteríolas de médio calibre, culminando com necrose tecidual em focos nos casos de trombooses extensas.

TRATAMENTO

Devido aos diferentes aspectos de apresentação e o retardo no diagnóstico, com frequência os pacientes são vistos muito depois do início do processo. Isso é importante de se colocar quando se analisa as alterações hematológicas e a resposta à terapêutica. Assim, adultos apresentando-se tardiamente com hipertensão arterial grave frequentemente já mostram dano renal irreversível e não se pode esperar que respondam ao tratamento. A hipertensão arterial pode ser severa na SHU D⁺, mas é geralmente controlada pelos meios habituais e pode cair com infusão de plasma. É geralmente mediada pela renina e os inibidores da enzima de conversão são a terapêutica de escolha¹⁴.

A SHU típica (D⁺) se recupera espontaneamente em 85% a 95% das crianças, o tratamento se baseia no controle do balanço hidreletrolítico, suporte nutricional e repouso intestinal^{27,28}. Antibióticos não são efetivos, exceto nas formas causadas pela *Shigella dysenteriae*, e podem aumentar o risco de desenvolver SHU em crianças com colite hemorrágica por infecção com *E. coli* O157:H7²⁷. A trimetoprima-sulfametoxazol pode aumentar a liberação de verotoxina pela *E. coli* O157:H7 pela lise do germe, o que é fato controverso^{27,93}. A administração de antimotílicos pode ser fator de risco para SHU naqueles pacientes com diarreia por *E. coli*⁹³. Estão atualmente em investigações terapêuticas específicas para proteção de órgãos-alvo antes da exposição à verotoxina, que incluem administração oral de resinas que se ligam à toxina assim como imunização ativa e passiva⁹⁴. A SHU associada à ciclosporina foi controlada com sucesso pela administração endóge-

na de gamaglobulina, permitindo a continuação da ciclosporina, cujos resultados nem sempre foram confirmados⁹⁵. Corticosteróides não são efetivos e os anticoagulantes e anti-adesivos plaquetários podem aumentar o risco de hemorragia, e não têm mostrado efeitos benéficos, o que pode depender do tempo do início do tratamento. São necessários estudos controlados para confirmar a efetividade de antioxidantes como a vitamina E¹⁴.

O consenso geral é favorável ao uso de infusão de plasma ou plasmaférese em adultos e nas formas com envolvimento neurológico. É também recomendada nas formas recidivantes e familiares, que têm má evolução quase invariavelmente¹⁷. Tem sido recomendada uma dose inicial de 30 a 40ml/kg de plasma fresco e, a seguir, 15 a 20ml/kg diariamente, ou então 1.000ml por dia até que a contagem de plaquetas volte ao normal e a hemólise tenha cessado^{14,96}. A plasmaférese parece não ter vantagem especial, exceto nos casos de oligúria, onde é a única forma de infundir suficiente quantidade de plasma fresco. A terapêutica com plasma em crianças acima de cinco anos sem diarreia prodromica é baseada em estudos retrospectivos que necessitam ser confirmados e é contra-indicada em formas secundárias à infecção por *Streptococcus pneumoniae*, porque anticorpos contra o antígeno de Thomsen-Friedenreich contido no plasma normal podem acelerar a aglutinação de eritrócitos e hemólise^{27,97}. A terapêutica com plasma parece não afetar a evolução a longo prazo, nem a duração da trombocitopenia, ou anúria, e há o risco de hiper-hidratação, infecção e alergia¹⁷.

O papel da prostaciclina é incerto. Em fase precoce, a infusão de prostaciclina pode inibir a interação plaqueta-endotélio e promover diurese, iniciando-se com a dose de 2,5ng/kg/min e aumentando-se gradualmente para 5ng/kg/min ou mais se a droga for bem tolerada sem hipotensão ou desconforto abdominal¹⁴. Em crianças, a prostaciclina pode piorar a diarreia e não mostrou melhora na evolução da SHU D⁺. Em resumo, é difícil avaliar qualquer forma de tratamento, pois a história natural da SHU D⁺ típica é de doença autolimitada e de recuperação espontânea. Em poucos pacientes resistentes à terapêutica com plasma e com complicações neurológicas, coma e/ou sangramento devido a trombocitopenia refratária, a nefrectomia bilateral pode ser considerada como medida extrema, assumindo que a doença esteja sendo sustentada pela fragmentação anormal do fator de von Willebrand na microvasculatura do rim lesado, tendo havido completa recuperação clínica e hematológica, após duas semanas em quatro pacientes⁷⁷.

A indução do parto é a terapêutica de primeira escolha para SHU associada à gravidez e a terapêutica com plasma é sugerida naqueles casos que têm sinais de atividade da doença 48 a 72 horas após o parto^{27,98}. A terapêutica de suporte inclui controle da hipertensão arterial com hidralasina, sulfato de magnésio para prevenir convulsões e diálise para controlar a insuficiência renal. Corticosteróide pré e pós-parto parece aumentar a contagem de plaquetas e diminuir a necessidade de terapêutica com plasma⁸⁷.

Nos casos de SHU associada ao HIV, a terapêutica com plasma também pode ser efetiva quando a doença pelo HIV não está manifestada⁸⁷. Em pacientes já imunossuprimidos devem ser evitados esteróides e imunossuppressores.

Em neoplasias, o tratamento deve ser de suporte. Existe a possibilidade do papel de complexos imunes circulantes, quando então a plasmáfereze pode ser efetiva, embora a remissão seja rara. Um procedimento efetivo para remover imunocomplexos circulantes parece ser a absorção, pela perfusão de plasma autólogo, em filtros que contenham proteína A, do estafilococo, que se liga não especificamente à porção Fc da IgG. Não está bem estabelecido se este procedimento é mais efetivo que a plasmáfereze²⁸. Nos casos associados à mitomicina, a droga deve ser retirada.

A prevenção da SHU no transplante renal é sugerida pela administração de aspirina e dipiridamol e uso judicioso da ciclosporina com redução da dose em 50% ao primeiro sinal de recorrência^{47,50,72}. Em pacientes transplantados com recidiva ou SHU *de novo*, a terapêutica com infusão de plasma e plasmáfereze tem sido feita com algum sucesso^{47,99}. É opção possível o transplante simultâneo de rim e pâncreas em crianças com insuficiência renal e pancreática secundária à SHU pós-diarréia¹⁰⁰.

EVOLUÇÃO

A evolução de 312 crianças com SHU mostrou que 2,5% morreram na fase aguda e as restantes, seguidas em média por 13 anos, mostraram quatro padrões de evolução: 62,7% se recuperaram, 17,7% evoluíram com proteinúria sem ou com hipertensão arterial, 16,1% com diminuição da depuração de creatinina, freqüentemente com proteinúria e hipertensão, e 3,4% para insuficiência renal terminal. Os indicadores prognósticos mais úteis foram a severidade da insuficiência renal aguda, determinada pelos dias de anúria, e a presença de proteinúria um ano após a fase aguda¹⁰¹. A SHU é responsável por 20% das crianças que entram em insuficiência renal terminal na Argenti-

na¹³. Em 33 casos de pacientes com SHU em que foi feita a plasmáfereze houve remissão completa em 48,5%, remissão parcial em 18,2% e óbito em 39,4%⁸². Em crianças com a forma atípica da SHU, a evolução em 5,5 anos mostrou que 26% recuperaram completamente, 32% tiveram uma ou mais recidivas e 42% desenvolveram insuficiência renal terminal²³.

Biópsias renais de pacientes com forma típica que apresentavam proteinúria persistente, hipertensão e insuficiência renal após seguimento de 11 anos mostraram predomínio de glomerulosclerose segmentar e focal e menos freqüentemente glomerulonefrite proliferativa mesangial difusa, glomerulosclerose difusa e lesão glomerular mínima¹⁰². A deterioração da função renal após período de estabilização ou função renal normal seria por mecanismos hemodinâmicos, hiperfiltração sobre os nefrons remanescentes e desenvolvimento de microalbuminúria¹³. Nestes casos, a administração de inibidores da enzima de conversão da angiotensina a longo prazo estaria indicada.

Na Clínica de Nefrologia da Santa Casa de São Paulo observamos oito pacientes, no período de 1994 a 1995, com idade de 14 a 48 anos que apresentaram insuficiência renal aguda, anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia, caracterizando a SHU⁶⁹. Foram sete pacientes do sexo feminino e um masculino; sete da raça branca e um negro. Apresentavam fatores desencadeantes diversos, sendo que três pacientes eram receptores de transplante renal: um havia recebido enxerto de doador vivo relacionado há oito anos e estava recebendo azatioprina e prednisona e a SHU ocorreu dois dias após o início de diarréia sem sangue; dois outros pacientes transplantados com rim de cadáver e recebendo ciclosporina desenvolveram a SHU no 5º e 14º dia após o transplante. Os outros pacientes foram: dois no período pós-parto (no 10º e o outro no 37º dia); um na 20ª semana de gravidez após abortamento pelo uso de misoprostol; um com infecção urinária precedente e um sem causa aparente. Dois pacientes apresentaram comprometimento neurológico (acidente vascular cerebral e o outro convulsões) e três comprometimento do trato respiratório (insuficiência respiratória aguda e hemoptise). Todos os pacientes apresentaram hematúria e seis deles oligoanúria. Hipertensão arterial ocorreu em seis, sendo um deles com características malignas.

Os dados bioquímicos e hematológicos mostraram anemia hemolítica com esquizócitos no sangue periférico, hemoglobina variando de 6,6 a 12g/dl, deidrogenase láctica (DHL) de 620 a 6.389U/l, plaquetas de 32.000 a 161.000/ml e creatinina sérica de 1,8 a 10,0mg/dl. Biópsias renais

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

realizadas nos três primeiros meses mostraram microangiopatia trombótica (MAT) em todos os pacientes: dois com predominante envolvimento glomerular; dois com necrose cortical renal (um deles havia apresentado na biópsia inicial MAT com envolvimento glomerular predominante e a 2ª e 3ª biópsias mostraram necrose renal) e quatro com envolvimento arteriolar predominante.

Terapêutica dialítica foi realizada em cinco pacientes. Todos receberam plasma fresco e seis que desenvolveram oligoanúria, foram submetidos a plasmaférese. Em dois pacientes que apresentaram insuficiência respiratória e um com convulsões, a introdução da plasmaférese foi associada com melhora clínica evidente.

O período de seguimento foi em média de 13 meses. Três pacientes morreram (MAT pós-parto com hemorragia cerebral e insuficiência renal, um com MAT pós-infecção com perfuração intestinal mas função renal recuperada e um que havia recebido transplante renal há oito anos e estava em insuficiência renal terminal e em hemodiálise há quatro meses); cinco estão vivos, três com insuficiência renal moderada e dois com recuperação completa da função renal (pós-aborto e outro pós-transplante com ciclosporina, que foi descontinuada).

Os possíveis fatores desencadeantes, a apresentação clínica e a evolução dos oito pacientes apresentados ilustram a heterogenicidade da SHU. Somente um paciente teve diarreia prodromica. A apresentação clínica foi aguda com hematúria macroscópica e insuficiência renal. Hipertensão arterial esteve presente em 75%. A evolução da doença, nesta série, foi para insuficiência renal crônica ou óbito em 75% dos pacientes, semelhante àquela encontrada em crianças na forma "atípica" por outros autores¹⁰³.

A histologia renal mais freqüentemente observada foi MAT com envolvimento arteriolar predominante, que é mais freqüente em crianças mais velhas e adultos, e relacionada com pior prognóstico^{103,104}. Alterações isquêmicas observadas em dois pacientes em biópsias tardias podem resultar de lesões arteriulares prévias.

Não houve correlação entre a forma histológica e a evolução. O papel da terapêutica é difícil de avaliar nesta doença, que pode ter resolução espontânea. Nesta série de pacientes apresentados, o benefício da plasmaférese foi evidente na recuperação das manifestações extra-renais, embora não pareça ter mudado a evolução renal. O prognóstico foi pobre pela alta mortalidade (37,5%) e/ou insuficiência renal terminal (37,5%). Completa recuperação da função renal foi obtida em 25% dos pacientes.

1. REMUZZI G, RUGGENENTI P, BERTANI T: Thrombotic microangiopathies, in: *Renal Pathology*, 2nd ed, edited by Tisher CC, Brenner BM, Philadelphia, JB Lippincott, 1994, p 1154-1184.
2. GASSER VC, GAUTHIER E, STECK A, SEIBENMANN EE, OESCHLIN R: Hämolytische-urämische syndrome: Bilaterale Nierenindependnekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 85:905-919, 1955.
3. HABIB R, MATHIEU H, ROYER P: Le syndrome hémolytique et urémique de l'enfant: aspects cliniques et anatomiques dans 27 observations. *Nephron* 4:139-172, 1967.
4. KAPLAN BS, CLEARY TG, OBRIG TG: Recent advances in understanding the pathogenesis of the hemolytic uremic syndromes. *Pediatr Nephrol* 4:276-283, 1990.
5. KAPLAN B, CHESNEY RW, DRUMMOND KN: Hemolytic uremic syndrome in families. *N Engl J Med* 292:1090-1093, 1975.
6. PENNA HAO, MANISSADJIAN A, OKAY Y: Síndrome hemolítico-urêmico (microangiopatia trombótica): apresentação de um caso. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 22:295-302, 1967.
7. LOBATO O, BISCHOFF L, MARTINS COSTA JR D: Síndrome hemolítico-urêmica. Estudo clínico de seis casos. *Rev Assoc Med Bras* 15:403-410, 1969.
8. CARRERAS L, ROMERO R, REQUESENS C, OLIVER AJ, CARRERA M, CLAVO M, ALSINA J: Familial hypocomplementemic hemolytic uremic syndrome with HLA-A3,B7 haplotype. *JAMA*; 245:602-604, 1981.
9. FITZPATRICK MM, DILLON MJ: Current views on aetiology and management of haemolytic uraemic syndrome. *Postgrad Med J* 67:707-709, 1991.
10. JERNIGAN SM, WALDO FB: Racial incidence of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 8:545-547, 1994.
11. SHETH KJ, LEICHTER HE, HAVENS PL, HUNTER JB: Increased incidence of HLA-B40 group antigens in children with hemolytic-uremic syndrome. *Nephron* 68:433-436, 1994.
12. SHETH KJ, GILL JC, HAVENS PL, LEICHTER HE: Racial incidence of hemolytic-uremic syndrome (letter). *Pediatr Nephrol* 9:401, 1995.
13. REPPETTO HA: Epidemic hemolytic-uremic syndrome in children. *Kidney Int* 52:1708-1719, 1997.
14. NEILD GH: Hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura: Pathophysiology and treatment. *Kidney Int* 53:S45-S49, 1998.
15. SU C, BRANDT LJ: *Escherichia coli* O157:H7 infection in humans. *Ann Intern Med* 123:698-714, 1995.
16. TARR PI: *Escherichia coli* O157:H7: Clinical, diagnostic, and epidemiological aspects of human infection. *Clin Infect Dis* 20:1-10, 1995.
17. RUGGENENTI P, LUTZ J, REMUZZI G: Pathogenesis and treatment of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 58:S97-S101, 1997.
18. BELLER FK, INTORP HW, LOSSE H, LOEW H, MOENNINGHOFF W, SCHMIDT EH, GRUNDMANN E: Malignant nephrosclerosis during pregnancy and in the postpartum period (the uremic hemolytic syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 125:633-639, 1976.
19. LOPEZ EL, DIAZ M, GRINSTEIN S, DEVOTO S, MENDILAHARZU F, MURRAY BE: Hemolytic uremic syndrome and diarrhea in Argentinian children: The role of Shiga-like toxins. *J Infect Dis* 160:469-475, 1989.
20. BENDER JB, HEDBERG CW, BESSER JM, BOXRUD DJ, MACDONALD KL, OSTERHOLM MT: Surveillance by molecular subtype for *Escherichia coli* O157:H7 infections in Minnesota by molecular subtyping. *N Engl J Med* 337:388-394, 1997.

21. BHIMMA E, ROLLINS NC, COOVADIA HM, ADHIKARI M: Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of *Shigella* dysentery in Kwazulu/Natal. *Pediatr Nephrol* 11:560-564, 1997.
22. FITZPATRICK MM, WALTTERS S, TROMPETER RS, DILLON M, BARRAT TM: Atypical (non-diarrhea-associated) hemolytic-uremic syndrome in childhood. *J Pediatr* 122:532-537, 1993.
23. NEUHAUS TJ, CALONDER S, LEUMANN EP: Heterogeneity of atypical haemolytic uraemic syndromes. *Arch Dis Child* 76:518-521, 1997.
24. BROWN CB, ROBSON JS, THOMSON D, CLARKSON AR, CAMERON JS, OGG CS: Hemolytic uraemic syndrome in women taking oral contraceptives. *Lancet* 1:1479-1481, 1973.
25. RONDEAU E, PERALDI MN: *Escherichia coli* and the hemolytic-uremic syndrome (editorial). *N Engl J Med* 335:660-662, 1996.
26. SINGH N, GAYOWSKI T, MARINO IR: Hemolytic uremic syndrome in solid-organ transplant recipients. *Transplant Int* 9:68-75, 1996.
27. REMUZZI G, RUGGENENTI P: The hemolytic uremic syndrome. (Perspectives in Clinical Nephrology) *Kidney Int* 47:2-19, 1995.
28. RUGGENENTI P, REMUZZI G: Treatment of thrombotic microangiopathy. *J Nephrol* 8:255-272, 1995.
29. SCHIEPPATI A, RUGGENENTI P, PLATA CORNEJO R, FERRARIO F, GREGORINI G, ZUCCHELLI P, ROSSI E, REMUZZI G: For the Italian Registry of Hemolytic Uremic Syndrome: Renal function at hospital admission as a prognostic factor in adult hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2:1640-1644, 1992.
30. HASSINK RI, ZEERLEDER SS, TRUTTMANN AC, BIANCHETTI MG: Hemolytic-uremic syndrome after *Escherichia coli* urinary tract infection (letter). *Pediatr Infect Dis J* 16:828, 1997.
31. STRAUSS RG, ALEXANDER RW: Postpartum hemolytic uremic syndrome. *Obstet Gynecol* 47:169-173, 1976.
32. NESHER G, HANNA VE, MOORE TL, HERSH M, OSBORN TG: Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 24(3):165-172, 1994.
33. LAFFAY DL, TUBBS RR, VALENZUELA R, HALL PM, MCCORMACK IJ: Chronic glomerular microangiopathy and metastatic carcinoma *Hum Pathol* 10:433-438, 1979.
34. GROFF JA, KOZAK M, BOEHMER JP, DEMKO TM, DIAMOND JR: Endotheliopathy: a continuum of hemolytic uremic syndrome due to Mitomycin therapy. *Am J Kidney Dis* 29:280-284, 1997.
35. NICOLAS JM, VILLAALTA J, GONZALEZ-CLEMENTE JM, ANTUNEZ E, ALMIRALL J, BOSCH J, TORRAS A, URBANO-MARQUEZ A: Síndrome hemolítico urémico inducido por mitomicina C. Presentación de una serie de cinco casos y revisión de la literatura. *Rev Clin Esp* 186:166-170, 1990.
36. LESENE JB, ROTHSCCHILD N, ERICKSON B, KOREC S, SICK R, KELLER J, ARBUS M, WOOLEY PV, CHIAZZE L, SCHEIN PS, NEEFE JR: Cancer associated hemolytic uremic syndrome: Analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol* 7:781-789, 1989.
37. JACKSON AM, ROSE BD, GRAFF LG, JACOBS JB, SCHWARTZ JH, STRAUSS GM, YANG JP, RUDNICK MR, ELFENBEIN IB, NARINS RG: Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy *Ann Intern Med* 101:41-44, 1984.
38. HAUSGLUSTAIN D, VAN DAMME B, VAN RENTERGHEM Y, MICHELSSEN P: Recurrent hemolytic-uremic syndrome during oral contraception. *Clin Nephrol* 15:148-153, 1981.
39. MARTINEZ PEREZ JL, HADAD MELENDEZ P: Síndrome hemolítico causado by primaquine and glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. *Rev Cubana Med Trop* (Cuba) 41:299-306, 1989.
40. MAGUIRE RB, STRNCEK DF, CAMPBELL AC: Recurrent pancytopenia, coagulopathy, and renal failure associated with quinine-dependent antibodies. *Ann Intern Med* 119:215-217, 1993.
41. GOTTSCHALL JL, NEHRING B, MCFARLAND JG, WU GG, WEITEKAMP LA, ASTER RH: Quinine-induced immune thrombocytopenia with hemolytic uremic syndrome: Clinical and serological findings in nine patients and review of literature. *Am J Hematol* 47:283-289, 1994.
42. MCDONALD SP, SHANAHAN EM, THOMAS AC, ROXBAY DJ, BEROUKAS D, BARBARA JAJ: Quinine-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 47:397-400, 1997.
43. PAGE Y, TADY B, ZENI F, COMTET C, TERRANA R, BERTRAND JC: Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet* 337:774-776, 1991.
44. VIANELLI N, GIUSEPPE B, CATANI L, BELMONTE MM, GUGLIOTTA L: Thrombotic thrombocytopenic purpura and ticlopidine (letter). *Lancet* 337:1219, 1991.
45. VIANELLI N, CATANNI L, BELMONTE MM, SERMASI G, CASCIONE ML, GIANNI L, ZUCCHELLI P, BANDINI G, BELARDINELLI A, GUGLIOTTA L: Ticlopidine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: report of two cases. *Haematologica* 75:274-277, 1990.
46. HONDA K, ANDO A, ENDO M, SHIMIZU K, HIGASHIHARA M, NITTA K, NIHEI H: Thrombotic microangiopathy associated with alpha-interferon therapy for chronic myelocytic leukemia. *Am J Kidney Dis* 30:123-130, 1997.
47. AGARWAL A, MAUER SM, MATAS AJ, NATH KA: Recurrent hemolytic uremic syndrome in an adult renal allograft recipient. Current concepts and management. *J Am Soc Nephrol* 6:1160-1169, 1995.
48. FREM GJ, RENNKE HG, SAYEGH MH: Late renal allograft failure secondary to thrombotic microangiopathy-human immunodeficiency virus nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 4:1643-1648, 1994.
49. WIENER Y, NAKHLEH RE, LEE MW, ESCOBAR FS, VENKAT KK, KUPIN WL, MOZES MF: Prognostic factors and early resumption of cyclosporin A in renal allograft recipients with thrombotic microangiopathy and hemolytic uremic syndrome. *Clin Transplant* 11:157-162, 1997.
50. HEBERT D, SIBLEY RK, MAUER SM: Recurrence of hemolytic uremic syndrome in renal transplant recipients. *Kidney Int* 30 (Suppl 19):S51-S58, 1986.
51. KOTANKO P, PUSEY CD, LEVY JB: Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation. *Transplantation* 8:1045-1052, 1997.
52. CONLON PJ, BRENNAN DC, PFAF WW, FINN WF, GEHR T, BOLLINGER RR, SMITH TH: Renal transplantation in adults with thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 11:1810-1814, 1996.
53. IANHEZ LE, LIMA EQ, DAVID NETO E, CHOCAIR PR, SABBAGA E: Transplante renal em pacientes portadores de síndrome hemolítico urêmica (abstrat). *J Bras Nefrol* 19:43, 1997.
54. MILLER RB, BURKE BA, SCHMIDT WJ, GILLINGHAM KJ, MATAS AJ, MAUER M, KASHTAN CE: Recurrence of hemolytic-uraemic syndrome in renal transplants: a single-centre report. *Nephrol Dial Transplant* 12:1425-1430, 1997.
55. BASSANI CE, FERRARIS J, GIANANTONIO CA, RUIZ S, RAMIREZ J: Renal transplantation in patients with hemolytic-uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 5:607-611, 1991.

56. HEBERT D, KIM EM, SIBLEY RK, MAUER MS: Post-transplantation outcome of patients with hemolytic-uremic syndrome: update. *Pediatr Nephrol* 5:162-167, 1991.
57. WALFE JA, MCCANN RL, SANFILIPPO F: Cyclosporine-associated microangiopathy in renal transplantation: A severe but potentially reversible form of early graft injury. *Transplantation* 41:541-544, 1986.
58. HOLMAN MJ, GONWA TA, COOPER B, HUSBERG BS, GOLDSTEIN RM, GIBBS JF, KLINTMALM GBL: FK 506-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transplantation* 55:205-206, 1993.
59. ABRAMOWICZ D, PRADIER O, MARCHANT A, FLORQUIN S, DE PAUW L, VEREERSTRATEN P, KINNAERT P, VANHERWEGHEM JL: Goldman M. Induction of thromboses within renal grafts by high-dose prophylactic OKT3. *Lancet* 339:777-778, 1992.
60. VAN GELDER T, KLAASSEN RJ, VAN RIEMSDIJK-VAN OVERBEEKE I, IJZERMANS JN, WEIMAR W: Mycophenolate mofetil and prednisone as maintenance treatment after kidney transplantation. *Transplantation* 63:1530-1531, 1997.
61. O'DONOVAN R, BEDEIR S, KARIFIAN A, TESI RJ, HAMM LL, BATUMAN V, MELEG-SMITH S: Clinical course of thrombotic microangiopathy (abstract), Congress of American Society of Nephrology, San Antonio, Texas, 1997, pp 718A.
62. VOYER LE, WAINSZTEIN RE, QUADRI BE, CORTI SE: Hemolytic uremic syndrome in families - an Argentinian experience. *Pediatr Nephrol* 10:70-72, 1996.
63. FRISBERG Y, OBRIG TG, KAPLAN B: Hemolytic uremic syndrome, in: *Pediatr Nephrology*, 2nd ed, edited by Holliday MA, Barrat TM, Auner ED, Baltimore, Williams & Williams, 1994, pp 871-889.
64. KARLSBERG RP, LACHER JW, BARTECCHI CE: Adult hemolytic-uremic syndrome: familial variant. *Arch Intern Med*. 137:1155-1157, 1977.
65. PIRSON Y, LEFEBVRE C, ARNOUT C, VAN YPERSELE DE STRIHOUC C: Hemolytic uremic syndrome in three adult siblings: a familial study and evolution. *Clin Nephrol* 28:250-255, 1987.
66. FONG JSC, DE CHADAVERIAN JP, KAPLAN BS: Hemolytic-uremic syndrome. Current concepts and management. *Pediatr Clin North Am* 29:835-856, 1982.
67. HAGGE WW, HOLLEY KE, BURKE EC, STICKLER GB: Hemolytic uremic syndrome in two siblings. *N Engl J Med* 277:138-139, 1967.
68. BOGDANOVIC R, STANKOVIC I, JOJIC N, OGNJANOVIC M, ZLATKOVIC M, POPOVIC O, NIKOLIC V: Recurrent hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia and intestinal lymphangiectasia. *Nephron* 76:481-484, 1997.
69. O'BRIEN AD, LIVELY TA, CHEN ME, ROTHMAN SW, FORMAL SB: Escherichia coli O157:H7 strains associated with hemorrhagic colitis in the United States produce a Shigella dysenteriae I (Shiga) like cytotoxin (letter). *Lancet* 1:702, 1983.
70. ZOJA C, CORNA D, FARINA C, SACCHI G, LINGWOOD C, DOYLE MP, PADHYE VV, ABBATE M, REMUZZI G: Verotoxin glycolipid receptors determine the localization of microangiopathic process in rabbits given verotoxin-1. *J Lab Clin Med* 120:229-238, 1992.
71. LOUSI CB, OBRIG TG: Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: Combined cytotoxic effects of Shiga toxin, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha on human vascular endothelial cells in vitro. *Infect Immun* 59:4173-4179, 1991.
72. ZOJA C, MORIGI M, FOPPOLO M, FIGLIUZZI M, GALLEGGO MJ, KARMALI MA, REMUZZI G: Verotoxin-1 (VT-1) increases leukocyte adhesion to endothelial cells under dynamic flow conditions. VTEC 94, 2nd International Symposium and Workshop on "Verocytotoxin (Shiga-like toxin)-producing Escherichia coli infections", June 27-30, 1994, abstract, Seminario Vescovile "Giovanni XXIII" Bergamo, Italy, 1994, pp 33.
73. HAREL Y, SILVA M, GIROIR B, WEINBERG A, CLEARLY TB, BEUTLER B: A report transgene indicates renal-specific induction of tumor necrosis factor (TNF) by Shiga-like toxin. *J Clin Invest* 92:2110-2116, 1993.
74. NORIS M, RUGGENENTI P, TODESCHINI M, FIGLIUZZI M, MACCONI D, ZOJA C, PARIS S, GASPARI F, REMUZZI G: Increased nitric oxide formation in recurrent thrombotic microangiopathies: A possible mediator of microvascular injury. *Am J Kidney Dis* 27:790-796, 1996.
75. TAYLOR CM, LOTE CJ: Prostacyclin in diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 7:515-519, 1993.
76. MOAKE JL, RUDY CK, TROLL IH, WEISTEIN MJ, COLANINNO NM, AZOCAR J, SEDER RH, HONG SL, DEYKIN D: Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 307:1432-1435, 1982.
77. REMUZZI G, GALBUSERA M, SALVADORI M, RIZZONI G, PARIS S, RUGGENENTI P: Bilateral nephrectomy stopped disease progression in plasma resistant hemolytic uremic syndrome with neurological signs and coma. *Kidney Int* 49:282-286, 1996.
78. BENIGNI A, REMUZZI G: The role of eicosanoids in the pathogenesis of hemolytic uremic syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 51:75-79, 1994.
79. KOBAYASHI M, WADA H, WAKITA Y, SHIMURA M, NAKASE T, HIYOYAMA K, NAGAIA S, MINAMI N, NAKANNO T, SHIKU H: Decreased plasma tissue factor pathway inhibitor levels in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 73:10-14, 1995.
80. SIDDIQUI FA, LIAN ECY: Novel platelet-agglutinating protein from a thrombotic thrombocytopenic purpura plasma. *J Clin Invest* 76:1330-1337, 1985.
81. REMUZZI G, MISIANI R, MARCHESI D, LIVIO M, MECCA G, DE GAETANO G, DONATI MB: Hemolytic uraemic syndrome: Deficiency of plasma factor (s) regulating prostacyclin activity? *Lancet* 2:871-872, 1978.
82. MARTINEZ FRANCES A, PEREIRA A, ORDINAS A: Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS). Description of a series of 35 patients. *Med Clin (Barc)* 109:49-52, 1997.
83. BELL BP, GRIFFIN PM, LOZANO P, CHRISTIE DL, KOBAYASHI JM, TARR PI: Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during large outbreak of Escherichia coli O157:H7 infections. *Pediatrics* 1:1E12, 1997.
84. TÖNSHOFF B, SAMMET A, SANDEN I, MEHLS O, WALDHERR R, SCHÄRER K: Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children. *Nephron* 68:63-70, 1995.
85. ROBITAILLE P, GONTHIER M, GRIGNON A, RUSSO P: Pancreatic injury in the hemolytic-uremic syndrome *Pediatr Nephrol* 11:631-632, 1997.
86. TAKINO M, ANADA T, OKADA Y: The hemolytic uremic syndrome presenting as bilateral leg ischemia. *Am J Emerg Med* 15:365-367, 1997.
87. RUGGENENTI P, REMUZZI G: The pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 56:191-207, 1996.
88. MILLER R, BURKE B, MATAS A, KASHTAN C: Recurrence of hemolytic uremic syndrome (HUS) in renal allografts: A single center report (abstract). *J Am Soc Nephrol* 5:1024, 1994.
89. SENS YAS, MIORIN LA, SILVA HGC, MALHEIROS DMAC, FILHO DM, JABUR P: Acute renal failure due to hemolytic uremic syndrome in adult patients. *Ren Fail* 19:279-282, 1997.

90. HABIB R: Syndrome hémolytique et urémique, in: *Néphrologie Pédiatrique*, edited by Habib R, Royer P, Broyer M, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1983, pp 401-414.
91. CHURG J, GOLDSTEIN M, BERSTEIN J: Trombotic Microangiopathy Including Hemolytic Uremic Syndrome, in: *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations*, edited by Brenner BM, Tishercc, Philadelphia, JB Lippincott Company, 1989, pp 1081-1113.
92. REGO FILHO E: Síndrome hemolítico urêmico, in: *Nefrologia Pediátrica*, edited by Toporovski J, Mello VR, Perro-ne HC, Martini Filho D, São Paulo, Savier Editora de Livros Médicos Ltda, 1991, pp 67-71.
93. PROULX F, TURGEON JP, DELAGE G, LAFLEUR L, CHICONE L.: Randomized, controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* O157:H7 enteritis. *J Pediatr* 121:299-303, 1992.
94. ARMSTRONG GD, ROWE PC, GOODYER P, ORBINE E, KLASSEN TP, WELLS G, MACKENZIE A, LIOR H, BLANCHARD C, AUCLAIR F: A phase I study of chemically synthesized verotoxin (Shiga-like toxin) Pk-trisaccharide receptors attached to chromosorb for preventing hemolytic-uremic syndrome. *J Infect Dis* 171:1042-1045, 1995.
95. HOCHSTETLER LA, FLANIGAN MJ, LAGER DJ: transplant-associated thrombotic microangiopathy: the role of IgG administration as initial therapy. *Am J Kidney Dis* 23:444-450, 1994.
96. MISIANI R, APPIANI AC, EDEFONIT A, GOTTI E, BETTINELLI A, GIANI M, ROSSI E, REMUZZI G, MECCA G: Haemolytic uraemic syndrome: therapeutic effect of plasma infusion. *Brit Med J (Clin Res)* 285:1304-1306, 1982.
97. GIANVITI A, PERNA A, CARINGELLA A, EDEFONTI A, PENZA R, REMUZZI G, RIZZONI G: Plasma exchange in children with hemolytic uremic syndrome at risk of poor outcome. *Am J Kidney Dis* 22:264-266, 1993.
98. SHUMAK KH, ROCK GA, NAIR RC: The Canadian Apheresis Group: Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 122:569-572, 1995.
99. SPRINGATE JA, FILDES R, ANTHONY S, ANTHONY R, BRENTJENS J, O'SHEA M, FELD L: Recurrent hemolytic uremic syndrome after renal transplantation. *Transplant Proc* 20:559-561, 1988.
100. BENDEL-STENZEL MR, KASHTAN CE, SUTHERLAND DE, CHAVERS BM: Simultaneous pancreas-kidney transplant in two children with hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 11:485-487, 1997.
101. SPIZZIRRI FD, RAHMAN RC, BIBILONI N, AMOREO OR: Childhood hemolytic syndrome in Argentina: long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr Nephrol* 11:156-160, 1997.
102. CALETTI MG, GALLO G, GIANANTONIO CA: Development of focal segmental sclerosis and hyalinosis in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 10:687-692, 1996.
103. RENAUD C, NIAUDET P, GAGNADOUX MF, BROYER M, HABIB R: Haemolytic uraemic syndrome: prognostic factors in children over 3 years of age. *Pediatr Nephrol* 9:24-29, 1995.
104. HABIB R, LEVY M, GAGNADOUX MF, BROYER M: Prognosis of haemolytic uraemic syndrome in children. *Adv Nephrol* 11:99-128, 1982.

INVESTIGAÇÃO DAS TUBULOPATIAS COM COMPROMETIMENTO PROXIMAL NA INFÂNCIA

Maria Helena Vaisbich
Gianna Mastroianni Kirsztajn



INTRODUÇÃO

Os túbulos renais, por meio de suas funções de reabsorção e secreção seletivas, ajustam o ultrafiltrado glomerular e compõem o fluido tubular de modo que a composição corporal seja mantida em estreita margem de variação. O comprometimento de funções tubulares pode acarretar uma série de anormalidades clínico-laboratoriais características para cada segmento acometido. Neste capítulo, pretendemos discorrer sobre as tubulopatias proximais na infância: suas causas, manifestações clínicas e achados laboratoriais, no sentido de orientar o pediatra e o nefrologista a suspeitar de, investigar e diagnosticar um caso de tubulopatia proximal.

FUNÇÃO DO TÚBULO PROXIMAL (TP)

Sua principal função é manter o balanço da carga de soluto e água filtrada pelos glomérulos; é responsável pela reabsorção de pelo menos 60% do ultrafiltrado glomerular. Para melhor entendimento das alterações clínico-laboratoriais, mostramos nas figuras 13.1 a 13.6 as principais funções do TP. Entretanto, para maior conhecimento da fisiologia desta porção, sugerimos leituras mais abrangentes¹.

As anormalidades funcionais do TP podem ser simples, com alteração no transporte de um dos solutos ou alterações mais complexas, com o acometimento de transporte de vários ou de todos os solutos, constituindo um quadro denominado síndrome de Fanconi (SF).

MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS DA DISFUNÇÃO PROXIMAL

Alterações dos processos reabsortivos determinam as seguintes manifestações laboratoriais:

GLICOSÚRIA

Com o acometimento do transporte de glicose no TCP, ocorre aumento dos seus níveis urinários sem alteração no nível plasmático (glicemia normal); esta perda não determina sintomas clínicos. Deve ser avaliada pela dosagem de glicose na urina e a metodologia empregada deve ser quantitativa, já que o limite de detecção pelo método "dipstick" está entre 50 e 100mg/dl² e consideram-se como glicosúria significativa valores iguais ou acima de 300ml/l³; portanto, muitos casos seriam falso-negativos se analisados exclusivamente pela fita-teste. Outro ponto importante é lembrar que a maior parte dos laboratórios utiliza o método da peroxidase/oxidase para dosagem de glicose no soro e urina; entretanto, na urina existem inibidores da peroxidase, que falseiam a leitura visual, detectando-se valores inferiores aos verdadeiros. O método aconselhável é a dosagem em amostra cronometrada ou mesmo em amostra isolada de urina pelo método da hexoquinase, cujo limite de detecção é 50mg/l⁴.

HIPERAMINOACIDÚRIA

Com o comprometimento do transporte de aminoácidos, observamos aumento dos seus níveis

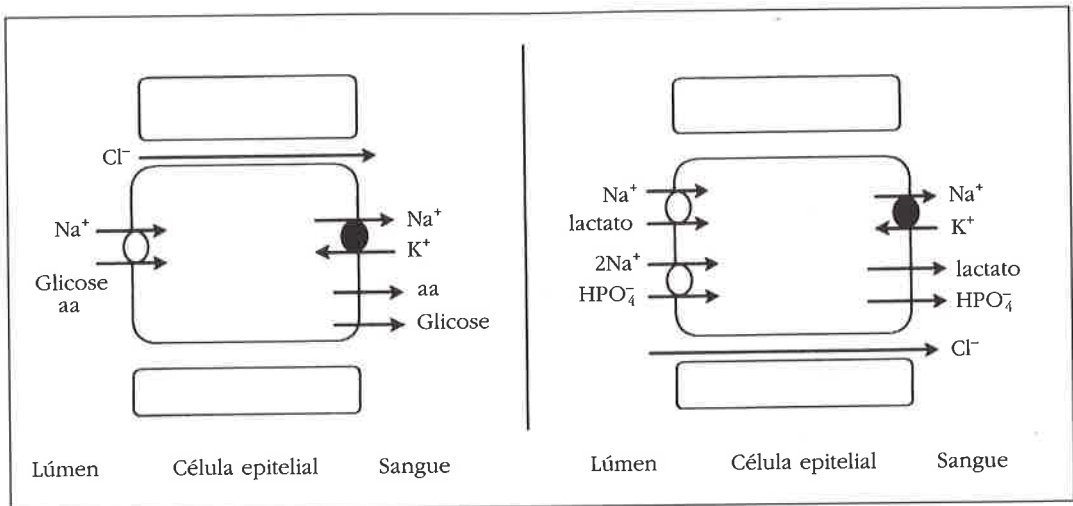


Figura 13.1 – Modelos para a reabsorção de solutos no túbulo contornado proximal.

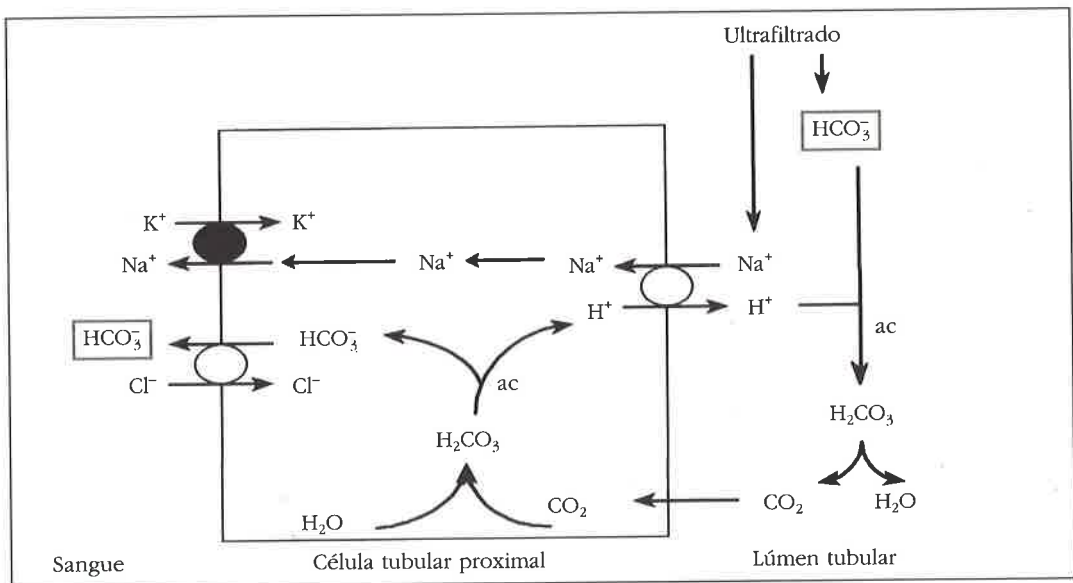


Figura 13.2 – Modelo para a reabsorção proximal de bicarbonato – segmento S_1 .

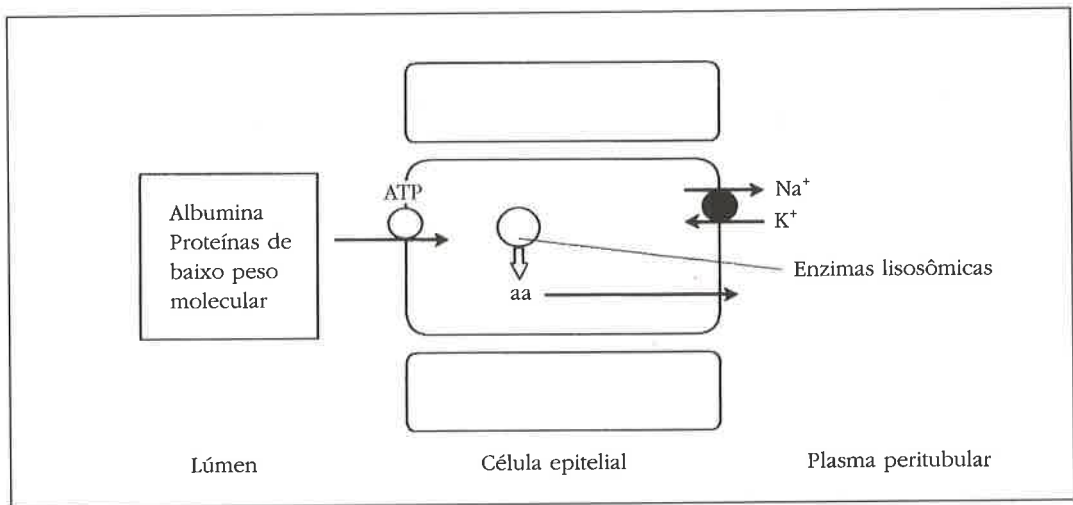


Figura 13.3 – Modelo para a reabsorção proximal de proteínas de baixo peso molecular e albumina – endocitose.

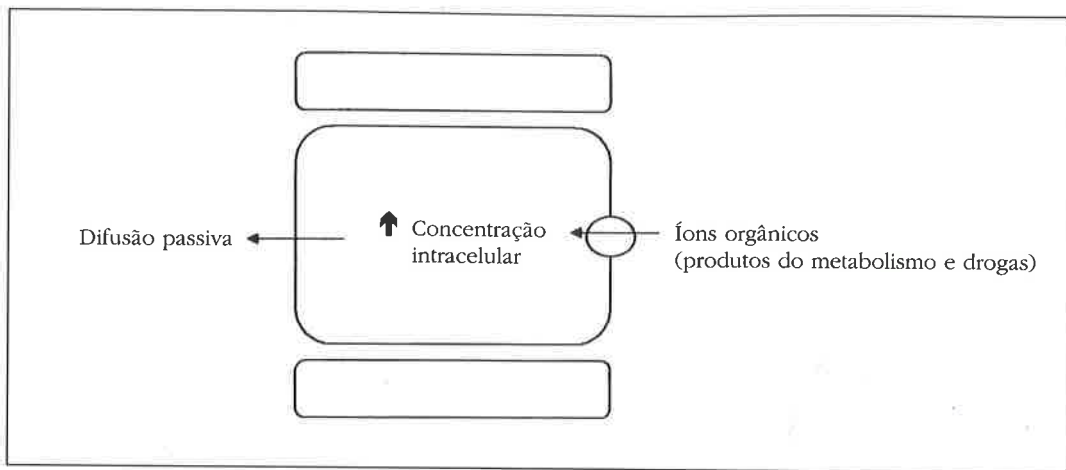


Figura 13.4 – Modelo para secreção de íons orgânicos no túbulo proximal – segmento S_2 .

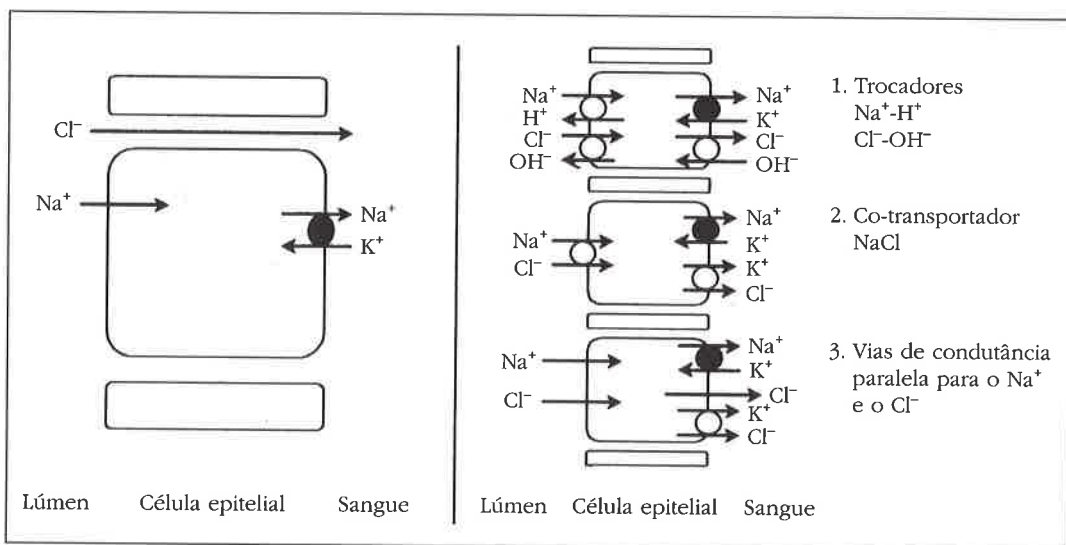


Figura 13.5 – Modelos para a reabsorção proximal de NaCl – segmento S_3 (transporte ativo/via transcelular).

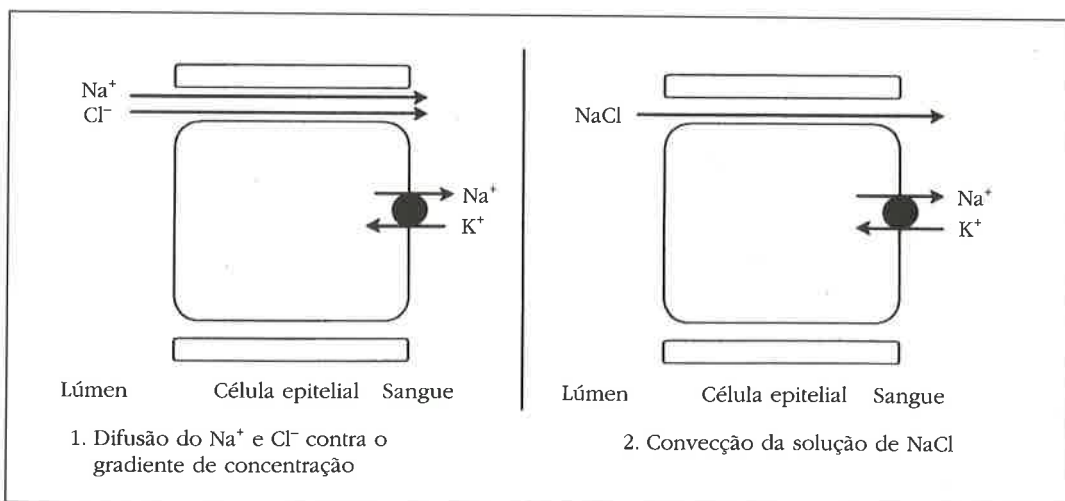


Figura 13.6 – Modelos para a reabsorção proximal – segmento S_3 (transporte passivo via paracelular).

urinários. Pode ser detectada pela medida do nitrogênio alfa-amínico urinário (método mais simples e factível, realizado em urina de 24Hz coletada em frasco contendo timol) ou através de cromatografia (em papel, camada fina ou troca iônica), por meio da qual pode ser identificado o aminoácido perdido na urina⁵.

FOSFATÚRIA

os rins têm papel importante na regulação do fósforo plasmático. A avaliação desta função tem como objetivo discriminar entre os três fatores que determinam a concentração plasmática de fósforo:

- influxo de fosfato para o espaço extracelular proveniente do intestino, osso e tecidos moles, o qual, em condições de equilíbrio, é igual à taxa de excreção urinária de fosfato;
- reabsorção tubular de fosfato, a qual determina a concentração média, na qual o influxo é igual à taxa de excreção urinária;
- ritmo de filtração glomerular.

Hiperfosfatúria só é observada na fase inicial do acometimento; quando o equilíbrio é atingido, a excreção urinária será reflexo da ingestão. A avaliação do manuseio renal do fosfato deve, portanto, considerar:

- nível sérico de fósforo;
- reabsorção tubular do fosfato (RTP).

$RTP = 1 - [(Up/Pp) \cdot (Pc/Uc)]$, onde Up é a concentração urinária de fosfato, Pp é a concentração plasmática de fosfato, Pc é a concentração plasmática de creatinina e Uc , a concentração urinária de creatinina. Os resultados são expressos em porcentagem, sendo que os valores de referência para crianças normais são de reabsorção entre 80 e 95%.⁶ No entanto, a RTP pode ser variável com a carga filtrada de fósforo, pois poderia ser máxima em condições de fósforo sérico diminuído, mesmo que haja comprometimento do mecanismo de transporte de fosfato, desde que não seja atingido o limiar renal de fosfato. Portanto, um paciente que tenha fósforo sérico diminuído pode ter RTP dentro dos limites normais mesmo sendo portador de SE.

- o transporte máximo de fósforo corrigido pelo ritmo de filtração glomerular ($TmPO_4/RFG$).

É o método mais confiável para avaliação do manuseio tubular de fosfato, por analisar a situação tubular propriamente dita. Sua realização é trabalhosa, pois necessita de coleta de urina de 24 horas e de sangue, após sobrecarga matinal de fosfato⁷. Outros métodos foram idealizados para simplificação. Waton e Bijvoet⁷ estabeleceram um

nomograma para o cálculo da $TmPO_4/RFG$, baseado no fósforo sérico e RTP, eliminando a necessidade de coleta cronometrada de urina e a sobrecarga de fósforo. Sua aplicabilidade na infância é, entretanto, prejudicada, pois o nomograma foi estabelecido em adultos após sobrecarga de fósforo e não apresentou boa correlação com medidas diretas da $TmPO_4/RFG$ e situações de hipofosfatemia e RFG diminuído⁸. Posteriormente, Brodehl et al.⁹ estabeleceram, para crianças com metabolismo de cálcio e fósforo normal, que os valores obtidos após sobrecarga matinal com fosfato correspondem àqueles obtidos em jejum, que corresponderiam aos esperados para determinar o transporte máximo. Em pacientes com hipofosfatemia, preferimos denominar transporte de fosfato ao invés de transporte máximo de fosfato. Estes autores recomendam para uso clínico a seguinte fórmula:

$$TmPO_4/RFG = Pp - \frac{Pu \times Pc}{Uc}$$

Os valores de referência na infância são, segundo Bistarakis et al.¹⁰:

- Recém-nascidos: média = 2,38mmol/l, DP = 0,54 (1,48-3,43)
 - 3 meses de idade: média = 2,21mmol/l, DP = 0,43 (1,48-3,30)
 - 6 meses de idade: média = 1,80mmol/l, DP = 0,41 (1,15-2,60)
- Conversão do SI para unidades clássicas:
3,1mg/100ml ~ 1mmol/l.

A partir desta idade, pode-se empregar 3,5mg/100ml de filtrado glomerular, como limite inferior da normalidade, segundo os dados de Kruse et al.⁶.

A avaliação destes índices (nível sérico, RTP e TPO_4/RFG) é bastante apropriada em crianças, já que não necessita de coleta cronometrada de urina nem de sobrecarga de fósforo. Os índices devem ser avaliados conjuntamente, pois isoladamente podem induzir a uma análise errônea do manuseio tubular de fosfato, especialmente em casos de hiper e hipofosfatemia.

ACIDOSE METABÓLICA

Sendo o TP responsável pela reabsorção de cerca de 80 a 90% da carga filtrada de bicarbonato, quando há comprometimento desta função ocorre diminuição da reabsorção e, como conseqüência, observamos acidose metabólica hiperclorêmica com aumento da excreção fracional de bicarbonato ($FEHCO_3$), superior a 15%, e pH urinário alcalino, caracterizando um quadro de acidose tubular renal proximal ou do tipo II. Hipocalemia ocorre pela maior liberação de bicarbonato de sódio para o néfron distal e, conseqüente aumen-

to na secreção de K^{+11} . Entretanto, quando estes pacientes se encontram em acidose metabólica sistêmica significativa, há contração de volume pela diminuição da reabsorção de sódio, diminuição da carga filtrada de bicarbonato e, conseqüentemente, podemos detectar urina ácida e $FEHCO_3$ inferior à esperada (cerca de 15%). Portanto, a avaliação deve ser realizada após a correção da acidose pela suplementação de álcali.

Para a avaliação laboratorial faz-se necessário:

a) Determinação dos **gases sanguíneos** com medida indireta do bicarbonato sérico; não necessariamente o sangue deve ser arterial; pode ser feita coleta de sangue venoso, ou, ainda melhor, arterializado.

b) **pH urinário** – em geral, nos pacientes com este tipo de comprometimento, o pH urinário durante acidose metabólica significativa está abaixo de 5,5, já que não há comprometimento dos mecanismos de acidificação distal; com a correção da acidose, observamos um aumento do pH urinário acima de 6,0¹². Já em pacientes portadores de acidose tubular renal distal (ATRD), mesmo na vigência de acidose sistêmica significativa, o pH urinário fica acima de 6,0, revelando que há um defeito de excreção de carga ácida¹³. A medida do pH urinário pode ser feita em amostra isolada de urina (5 a 10ml), coletada em recipiente contendo vaselina líquida, em volume suficiente para formar uma camada protetora sobre a amostra, impelindo perdas gasosas; o pH deve ser medido preferencialmente por potenciometria, imediatamente após a coleta.

c) **Fração de excreção de bicarbonato**, calculada pela fórmula abaixo:

$$FEHCO_3 = (UHCO_3 / PHCO_3) \cdot (Pc / Uc)$$

onde:

$UHCO_3$ = concentração urinária de bicarbonato
 $PHCO_3$ = concentração plasmática de bicarbonato
 Pc = concentração plasmática de creatinina
 Uc = concentração urinária de creatinina

Em situação normal, a $FEHCO_3$ é irrisória; para pacientes com acidose tubular renal distal é inferior a 5%, para pacientes com acidose tubular proximal, acima de 15% e, para pacientes com ATRD com comprometimento proximal, fica entre 5 e 15%¹⁴.

d) “Anion gap” (AG) plasmático, AG plasmático corrigido e “strong ion gap”:

São métodos usados para medir o balanço ânions/cátions.

• AG plasmático: o seu cálculo se baseia no fato de que a soma dos cátions extracelulares é normalmente superior à dos ânions extracelulares e corresponde aos ânions não-mensuráveis, como o fosfato, sulfato, ânions de ácidos orgânicos e proteínas plasmáticas polianiónicas¹⁵. Assim, em situação normal:

$$(Na^+ + K^+) + \text{cátions não-mensuráveis} = (HCO_3^- + Cl^-) + \text{ânions não-mensuráveis}$$

Em geral, a concentração plasmática de K^+ é relativamente constante e sabendo-se que:

$$AG = \text{cátions não-mensuráveis} - \text{ânions não-mensuráveis,}$$

$$AG = Na^+ - (HCO_3^- + Cl^-)$$

Causas de acidose metabólica hiperclorêmica:

Com AG diminuído: hipoalbuminemia (mais freqüente); presença de cátions não-mensuráveis, como o aumento de proteínas catiónicas em certos tipos de mieloma múltiplos, ou problemas de dosagens laboratoriais com resultados falsos, como ocorre na hiperlipidemia, na qual se superestima a concentração de cloro.

Com AG plasmático aumentado: pode ser observado quando da adição de carga ácida ao organismo, como ácidos orgânicos, no caso da cetacidose, acidose láctica e uremia.

Com AG plasmático normal: na acidose tubular renal há deficiência na secreção da carga ácida normalmente produzida pelo organismo, perda de bicarbonato, sódio e potássio no néfron distal e aumento compensatório na reabsorção proximal de cloreto de sódio, determinando hiperclorêmia. Portanto, deve-se suspeitar desse distúrbio, quando ocorre acidose metabólica hiperclorêmica com AG plasmático normal e pH urinário alcalino. Outras situações incluem perda de bicarbonato sem perda concomitante de cloro, como ocorre nas fístulas e diarreia.

• AG plasmático corrigido (AGc) para todos os ânions conhecidos¹⁶: calculado pela seguinte fórmula:

$$AGc = AG - (\text{lactato}) - (\text{urato}) - (\text{fosfato}) - (\text{proteína})$$

onde:

(urato) = $(10^{(pH-5,75)}/1 + 10^{(pH-5,75)}) \times (0,059 \times \text{ácido úrico})$, com ácido úrico expresso em mg/dl;

(fosfato) = $1 + (10^{pH-6,8}/10^{pH-6,8} + 1) \times (PO_4)$;

(proteína) = $10,3 (pH - 5,66) \times 0,1 \times \text{proteína total}$, onde fosfato é expresso em mmol/l e proteína total em g/dl.

• “Strong ion gap” (SIG): Desde que foi demonstrado que o AG somente se aproxima da verdadeira concentração de ânions e falha em determinadas situações clínicas, desenvolveu-se uma técnica físico-química que calcula o SIG¹⁷. Sua im-

portância primária está na avaliação de ânions e cátions em baixas concentrações e na exploração do fluxo de íons através de órgãos e entre os compartimentos celular e extracelular. Teoricamente pode ser superior ao AG, porque baseia-se somente em variáveis independentes. Por exemplo, o SIG não é afetado por condições tais como alcalose, hipoalbuminemia ou desidratação¹⁶. Pode ser calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{SIG} = \text{SIG aparente (SIGa)} - \text{SIG efetivo (SIGe)}$$

SIGa: é simplesmente a diferença entre a atividade de todos os cátions abundantes e a atividade de todos os ânions abundantes. Assim:

$$\text{SIGa} = (\text{Na}^+) + (\text{K}^+) + (\text{Mg}^{++}) + (\text{Ca}^{++}) - (\text{Cl}^-) - (\text{lactato}) - (\text{urato})$$

Concentrações ionizadas expressas em mEq/l.

(urato) = $(10^{(\text{pH}-5,75)} / 1 + 10^{(\text{pH}-5,75)}) \times (0,059 \times \text{ácido úrico})$, com ácido úrico expresso em mg/dl.

SIGe: é uma medida dos ânions remanescentes; é dado pela relação entre pH, CO₂, fosfato e proteína; pode ser calculado pela fórmula:

$$\text{SIGe} = 1.000 \times 2,46\text{E} - 11 \times \text{pCO}_2 / (10^{-\text{pH}}) + (\text{albumina}) \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631) + (\text{PO}_4) \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469)$$

onde

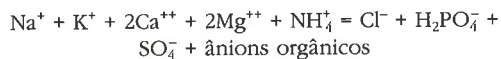
albumina é expressa em g/dl, pCO₂ em mmHg e PO₄ em mmol/l.

Normalmente o SIGa e o SIGe são aproximadamente 40mEq/l e, portanto, o SIG é zero. Quando é maior que zero significa que os ânions não-mensuráveis excederam aos cátions não-mensuráveis na circulação e, quando menor que zero, os cátions excederam aos ânions. Foi demonstrado em indivíduos normais com acidose láctica secundária a exercício físico vigoroso, os quais apresentavam AG positivo, que o SIG era normal; sendo que o SIG não se correlacionou com o AG, mas apenas com o AGc. Paralelamente, em pacientes muito doentes (hepatopatas e com sepses) com aumento de ânions não-mensuráveis, com AG plasmático aumentado, o SIG estava aumentado e também se correlacionou com o AGc¹⁵.

Concluimos que o SIG é mais sensível e específico na avaliação do balanço cátions/ânions; entretanto, o AG ainda é mais prático e factível; porém, em situações duvidosas, onde o clínico realmente queira confirmar a presença de ânions não-mensuráveis na circulação, o SIG deve ser empregado.

e) **AG urinário:** empregado como medida indireta da excreção de amônio com o objetivo de avaliar a integridade do mecanismo de secreção dis-

tal de hidrogênio¹⁹. Baseado na premissa de que a soma dos ânions e cátions na urina deve ser igual, pode ser calculado pela seguinte fórmula:



Sob uma dieta regular, as quantidades de cálcio e magnésio urinárias são pequenas e as excreções de fosfato, sulfato e ânions orgânicos são quase constantes. A diferença no ritmo de excreção destes ânions e cátions divalentes é perto de 80mEq de ânions por dia¹⁵, portanto:

$$\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{NH}_4^+ = \text{Cl}^- + 80$$

AGu = Na⁺ + K⁺ - Cl⁻, e reflete a excreção urinária de NH₄⁺

Assim, se o AGu é negativo, significa que a quantidade de Cl⁻ supera a de Na⁺ + K⁺ e, portanto, a excreção de amônio excede 80mmol/dia e, certamente, os mecanismos renais envolvidos na excreção de amônio estão preservados (esta situação é observada quando há perda gastrointestinal de bicarbonato e acidose metabólica). Caso o AG seja positivo, podemos pressupor que haja déficit na excreção de amônio; esta situação é observada na acidose tubular renal distal¹⁵. Uma avaliação mais apurada pode ser feita em urina de 24 horas, caso a criança tenha controle esfinteriano, através da seguinte fórmula:

$$\text{NH}_4^+ = 0,8 [\text{Cl}^- - (\text{Na}^+ + \text{K}^+) \times \text{volume de urina} + 80$$

Assim, o AGu consegue separar indivíduos com ATRD e com perda gastrointestinal de bicarbonato, já que ambos têm acidose metabólica hiperclorêmica com AG plasmático normal¹⁸. Entretanto, alguns estudos não têm demonstrado uma correlação entre o AGu e a medida da excreção de amônio (mesmo quando foi incluído o bicarbonato no cálculo do AGu¹⁸) e, sugerem que este deva ser empregado apenas nos casos em que a excreção de amônio é estimulada¹⁹. Assim, o AGu é útil na investigação da acidose tubular renal.

HIPERCALCIÚRIA

É definida pela excreção urinária de cálcio acima de 4mg/kg/24 horas ou pela relação cálcio/creatinina na primeira urina da manhã acima de 0,21, em casos em que não é confiável a coleta de urina de 24 horas²⁰. Ocorre na SF devido à acidose metabólica crônica.

ANORMALIDADES NA EXCREÇÃO DE SÓDIO E POTÁSSIO

Há diminuição da reabsorção tubular proximal destes elementos por alteração nos mecanismos de transporte, principalmente pela diminuição da

reabsorção de bicarbonato. A diminuição na reabsorção de sódio leva a contração de volume, aumento da oferta distal de sódio e hiperaldosteronismo secundário, que determina hipocalemia.

HIPERURICOSÚRIA

Na infância empregamos o nomograma de Stapleton para avaliação da excreção urinária de ácido úrico²¹.

PROTEINÚRIA

Para avaliação da excreção urinária de proteínas, especialmente quando se suspeita de disfunção do TP, devemos analisar a excreção de proteínas totais, a excreção de albumina (incluindo microalbuminúria), de proteínas de baixo peso molecular e outras, quando métodos fidedignos para tal fim forem disponíveis.

Dosagem de proteínas totais

A composição protéica da urina é complexa e muito variável. Variam muito as quantidades de glicoproteínas, mucoproteínas, globulinas e albumina. Muitas das glico e mucoproteínas não são precipitáveis com alguns ácidos usados em determinados métodos, como o ácido sulfossalicílico e o tricloroacético. A composição protéica nas proteinúrias glomerulares é diferente daquela das proteinúrias tubulares. Assim, na interpretação dos resultados de proteinúria, devemos levar em consideração o método aplicado. Geralmente, na rotina, são empregados métodos simples, como o que utiliza o corante Ponceau vermelho²², o qual não precipita todas as proteínas da urina e estas podem até interferir, se aumentadas, com a precipitação da própria albumina. Neste sentido, o método de dosagem utilizando agentes precipitantes fortes, como o biureto (método do biureto²³), apesar de mais trabalhoso, propicia a precipitação de todas as proteínas urinárias, determinando maior confiabilidade.

Albuminúria

O aumento da excreção urinária de albumina pode ser decorrente de alterações na permeabilidade da membrana basal glomerular e/ou da diminuição da reabsorção tubular proximal de albumina filtrada. Estudos têm mostrado que a microalbuminúria pode ser relacionada ao aumento do volume renal, hiperfiltração glomerular e hipertensão intra-renal²⁴, sendo que é um parâmetro consagrado para detecção e controle da nefro-

patia diabética, tanto em adultos²⁵ como em crianças²⁶ empregado, também, em casos de anemia falciforme, rim único e progressão da nefropatia do refluxo²⁷. Em indivíduos portadores de tubulopatias proximais sem déficit de função renal relevante, supomos que a presença de microalbuminúria reflete uma diminuição na reabsorção tubular proximal; hipótese esta reforçada pelo estudo de Holm et al.²⁸ que demonstraram dano tubular proximal em casos de hipocalemia induzida, com aumento de marcadores de lesão do TP e também de albumina. Considera-se como valor de referência para microalbuminúria concentrações urinárias de albumina entre 30 e 300mg/l²⁴.

Enzimúria

Muitos trabalhos foram realizados empregando a dosagem de enzimas na urina como marcadores de disfunção do TP. O aumento de enzimas na urina poderia ser decorrente de uma diminuição na reabsorção pelo TCP daquelas enzimas que foram filtradas ou por lesão propriamente dita da célula do epitélio do TCP com liberação de enzimas lisosomais para a urina. Dentre estas, ressaltamos a N-acetil- β -D-glucosaminidase (NAG), a enzima de conversão da angiotensina (ECA), lisozima e outras. Entretanto, a metodologia empregada para dosagem de enzimas na urina é trabalhosa, elas não apresentam boa estabilidade urinária, sendo rapidamente degradadas, o que dificulta sua determinação e interpretação na prática médica.

Proteinúria de baixo peso molecular

Proteínas com peso molecular inferior a 40kDa são filtradas e normalmente reabsorvidas no TCP e, portanto, espera-se um aumento nas suas excreções urinárias em pacientes com disfunção do TCP. Estas perdas não têm repercussões, pois os níveis séricos permanecem dentro da normalidade; suas dosagens urinárias, no entanto, podem servir como teste diagnóstico. Neste grupo lembramos a alfa-1-microglobulina²⁹, β -microglobulina (β_2 -M), cadeias leves de imunoglobulinas, proteína transportadora do retinol (RBP), entre outras.

A β_2 -M urinária (β_2 -Mur) tem sido a microproteína mais freqüentemente usada como marcador de disfunção do TP, sendo que o valor de referência que empregamos é de até 0,4mg/l, para dosagem feita com ensaio imunoenzimático³⁰. Entretanto, seu aumento sérico ocorre em doenças linfoproliferativas, as quais devem ser descartadas. Também foi demonstrada sua instabilidade em pH ácido, influenciada pela temperatura e pelo tempo de exposição, provavelmente pela ação de enzimas proteolíticas; em situações de injúria ao

TP, há maior liberação destas enzimas com maior degradação desta microproteína³¹. Para tornar os resultados mais confiáveis seria necessário alcalinizar a urina, ou melhor, o paciente, antes da coleta. Porém, esta metodologia é trabalhosa e desconfortável para o paciente e outros testes vêm sendo desenvolvidos para facilitar a investigação. Neste sentido, após a caracterização da proteína transportadora de retinol (RBP)³², observou-se que esta microproteína poderia ser empregada para tal fim, pois apresenta maior estabilidade em urinas ácidas³³. Vários métodos de dosagem têm sido publicados na literatura. Em nosso meio, atualmente, dispomos de um ensaio imunoenzimométrico com anticorpo monoclonal³⁴, para o qual já foi estudado o comportamento na infância e estabelecido o intervalo de referência, facilitando seu uso nesta faixa etária³⁵. No primeiro mês de vida, a excreção urinária de RBP é bastante variável, dificultando o estabelecimento de um valor padrão; no final do primeiro mês, tanto para recém-nascidos a termo como pré-termo, a excreção urinária de RBP é semelhante à encontrada em adultos normais e foi possível estabelecer um intervalo de referência, a saber: 0,003 a 0,269mg/l, com média geométrica de 0,027mg/l.

Lembramos que, em situações febris, foi observado aumento transitório de microproteínas na urina³⁶ e, portanto, nestas condições a avaliação deve ser adiada.

Ressaltamos, ainda, que só observamos aumento nos níveis de RBP urinária (RBPur) quando a depuração renal estimada pela creatinina^{37,38} cai abaixo de 30ml/minuto/1,73m²; assim, até este grau de déficit de função podemos considerar o aumento de RBPur como marcador de disfunção do TCP.

TIPOS DE ACOMETIMENTO DO TP

ANOMALIAS SIMPLES DE TRANSPORTE

Hiperaminoacidúrias

São doenças genéticas, com herança autossômica recessiva ou dominante, caracterizadas pelo aumento da excreção urinária de um aminoácido ou de um grupo de aminoácidos, com quadro clínico variável de acordo com o transporte que está comprometido. Entre elas destaca-se a cistinúria, de transmissão autossômica recessiva, cuja manifestação é litíase das vias urinárias e há o acometimento do transporte da cistina, lisina, ornitina e arginina na borda em escova do TCP e no intestino. É uma doença relativamente comum, com uma prevalência de aproximadamente 1:7.000. Para maior conhecimento destas doenças, sugerimos leitura mais abrangente³⁹.

Glicosúria renal

Doença de transmissão genética, com herança autossômica dominante ou recessiva, é caracterizada pela presença de glicosúria, em geral permanente, com glicemia normal, a qual não determina sintomatologia e é freqüentemente achado de exame, com a detecção de substâncias redutoras na urina e identificação de glicose⁴⁰. Lembramos que nestas situações deve ser excluída a possibilidade de o paciente ser portador de *Diabetes mellitus*, realizando-se inclusive teste de tolerância a glicose. Há diminuição da reabsorção da glicose ultrafiltrada pelos glomérulos; entretanto, o transporte máximo pode não estar alterado, parece ser consequência de um rebaixamento no limiar plasmático de glicose, no qual se inicia sua excreção urinária e não se observa anomalia de transporte de outros elementos.

Raquitismos hereditários vitamina D-resistentes

Diante de um caso de raquitismo, primeiramente devemos excluir a possibilidade de ser carencial, isso feito, parte-se para a investigação de algum tipo de raquitismo no qual haja alteração no manuseio renal de fosfato.

Raquitismo hipofosfatêmico familiar ligado ao cromossomo X

É geralmente de transmissão hereditária dominante ligada ao cromossomo X, com variabilidade na expressão do gene, mais grave no homozigoto masculino do que no heterozigoto feminino, sendo que nem todos os membros afetados da família exibem alterações ósseas⁴¹. A triagem deve ser feita pela presença de hipofosfatemia.

Esta doença caracteriza-se por anormalidade na reabsorção de fosfato pelo epitélio do TCP, que gera hiperfosfatúria. Observa-se hipofosfatemia RTP diminuída, e o TPO₄/RFG está, geralmente, abaixo de 2 a 2,5mg/100ml de filtrado glomerular. É importante ressaltar que as demais provas de função tubular proximal estão preservadas.

Paralelamente, podem ser detectados níveis inadequadamente normais de calcitriol, já que a hipofosfatemia estimula incremento na síntese da 1-alfa-hidroxilase aumentando a produção de calcitriol, mesmo sem a ação do PTH. Nos pacientes com raquitismo hipofosfatêmico, mesmo após estímulos que determinam aumentos exagerados de calcitriol, não se observa a elevação esperada, mostrando que, provavelmente há uma deficiência da síntese. Também, se pode detectar uma diminuição na reabsorção intestinal de cálcio e fósforo, mesmo na presença de níveis normais de

calcitriol, cuja patogenia não está, ainda, bem esclarecida, podendo ser decorrente de uma resistência dos receptores da mucosa intestinal ou de baixas concentrações de fósforo nesta mucosa. Cabe lembrar que o quadro laboratorial típico deste raquitismo inclui calciúria normal ou diminuída; no entanto, variantes foram descritas associadas à hipercalcúria.

A doença não apresenta manifestações clínicas, bioquímicas ou radiológicas ao nascimento; entretanto, entre seis e nove meses os pacientes já apresentam hipofosfatemia e começam aparecer as demais anormalidades. Clinicamente eles têm deformidades ósseas, especialmente nos membros inferiores, e déficit de ganho estatural determinando baixa estatura. O comprimento do tronco é, em geral, normal e as deformidades dos membros inferiores são mais freqüentemente em *varum*. Observam-se alguns dos sinais radiológicos de raquitismo, entretanto, não há craniotabes, rosário raquítico ou deformidades pélvicas. É uma característica da doença o aparecimento de abscessos dentários, queda precoce da primeira dentição e alterações da dentina.⁴²

A doença é crônica e mesmo a terapêutica com suplementação de fosfato e calcitriol não mostra grandes benefícios em termos de estatura final. Mais recentemente, o uso de GH-recombinante associado ao tratamento convencional foi avaliado em pacientes com esta doença e observou-se que há um aumento da estatura, retenção de fosfato e melhora na densidade óssea, sem efeitos colaterais evidentes. Contudo, o tempo de seguimento foi de, apenas, três anos.⁴³

Raquitismo vitamina D-dependente

É um tipo raro de raquitismo hereditário, com grave evolução aparentemente manifesta-se como raquitismo carencial, entretanto, ocorre a despeito de exposição adequada à luz solar ou prevenção com doses adequadas de vitamina D⁴². Foram descritos dois tipos:

Tipo I – caracteriza-se por defeito da 1-alfa-hidroxilase renal. É o mais freqüente. O marcador bioquímico característico é nível reduzido de calcitriol.

Tipo II – é mais raro, caracterizado por falta de resposta renal ao calcitriol, apesar de este estar aumentado. Neste caso, o marcador específico é o calcitriol elevado⁴².

A doença manifesta-se no primeiro ano de vida com hipotonia muscular associada a retardo de desenvolvimento motor e alterações esqueléticas típicas de raquitismo. Se não tratada, correta e precocemente, determina deformidades ósseas e

baixa estatura. Neste tipo, observa-se hipocalcemia, a qual pode levar a crises convulsivas e episódios de tetania no primeiro ano de vida. A fosfatemia pode estar normal ou discretamente diminuída, com fosfatase alcalina sempre elevada e, freqüentemente, observa-se hiperaminoacidúria generalizada. O PTH está sempre alto e a fosfatúria, em geral, normal. Alguns casos do tipo II descritos estavam associados a alopecia.

AT Proximal isolada

É raramente diagnosticada como defeito isolado e geralmente detectada em meninos com mau desenvolvimento; mais freqüentemente, vem associada a um quadro de SF. Caracteriza-se pela presença de acidose metabólica hiperclorêmica hipocalêmica com “anion gap” (AG) plasmático normal, onde o pH urinário, na vigência de acidose significativa, é ácido (mecanismo de acidificação distal preservado) e a fração de excreção de bicarbonato está acima de 15%, após correção da acidose, quando o pH urinário torna-se alcalino¹¹; ainda, o AGu deve ser negativo e não se espera alteração no SIG.

SÍNDROME DE FANCONI

Descrita na década de 30⁴⁴, é caracterizada por disfunção tubular proximal com alteração nos mecanismos de reabsorção dos elementos normalmente reabsorvidos nesta porção. Pode ser dividida em formas primárias (hereditária e esporádica) e secundárias. Clinicamente, os pacientes com síndrome de Fanconi (SF) podem apresentar: déficit de ganho pômbero-estatural, raquitismo, episódios de desidratação e febre, poliúria e polidipsia, dentre outros. No período neonatal é incomum e, quando ocorre é, geralmente, secundária a doenças de depósito⁵. Na tabela 13.1 po-

Tabela 13.1 – Principais sinais e sintomas detectados ao diagnóstico em pacientes portadores de SF de diferentes etiologias.

Dados de história clínica	%
Déficit pômbero-estatural	87
Raquitismo	75
Poliúria/polidipsia	50
Casos semelhantes na família	43
Episódios de vômitos e desidratação	31
Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor	31
Pais consanguíneos	25
Retardo mental	18
Episódios febris	12

demos visualizar os principais dados de história clínica, detectados ao diagnóstico, de pacientes portadores de SF congênita (primária e secundária a erros inatos do metabolismo) estudados por Vaisbich et al.⁴⁵.

Assim, como podemos notar, a maioria dos sinais e sintomas da SF são manifestações comuns na clínica pediátrica; portanto, deve-se sempre levantar a suspeita diagnóstica destas situações e prosseguir com a investigação clínico-laboratorial. Em nosso meio e mesmo na maior parte dos trabalhos da literatura, o diagnóstico é raramente feito antes dos dois anos de idade. O diagnóstico tardio e, conseqüentemente, o início tardio do tratamento determinam pior prognóstico. Em nossa casuística, a mediana da idade do diagnóstico foi de 3,5 anos (0,6 a 11,0 anos), quando 87,5 dos dentes já apresentavam baixa estatura, 50% tinham deformidades ósseas e 56,3%, depuração de creatinina inferior a 80ml/min/1,73m². Segundo os estudos de Reznik et al.⁴⁶ e Gahl et al.⁴⁷, o tratamento precoce (nos primeiros seis meses de vida) com cisteamina e fosfocisteamina, associado ao tratamento de reposição dos elementos perdidos na urina, em crianças com SF secundária a cistinose nefropática, promoveu uma melhora na velocidade de crescimento, bem-estar do paciente e retardou a evolução para a insuficiência renal crônica (IRC), comparado a casos nos quais esta terapêutica foi instituída mais tardiamente.

Em relação aos exames subsidiários, podemos detectar:

a) **Acidose metabólica** hiperclorêmica hipocalêmica com AG plasmático normal, AGu negativo, e espera-se que o SIG seja normal.

b) **pH urinário** – ácido quando o paciente se encontra em acidose metabólica significativa, por diminuição na carga filtrada de bicarbonato e pH > 6, após correção da acidose. Entretanto, o pH urinário não parece ser um bom método para a diferenciação entre portadores de disfunção do TP e de outras tubulopatias. Em nossa experiência⁴⁵ entre 10 pacientes que se apresentavam com acidose metabólica significativa, apenas em dois o pH urinário foi menor que 6, mostrando, então, que este não é um bom marcador. Podemos sugerir que, mesmo em casos de AT proximal com mecanismo de acidificação distal íntegro, na vigência de acidose, há aumento na excreção de amônio e tamponamento dos íons H⁺ livres, podendo determinar pH alcalino.

c) **Glicosúria** – na SF, o paciente apresenta glicosúria com normoglicemia. Dado este importante, já que a poliúria somada à glicosúria fazem

suspeitar de *Diabetes mellitus*, o qual deve ser afastado. Entre as causas de SF, a cistinose parece ser a que mais freqüentemente determina glicosúria e varia entre 1 e 5g/dia⁴⁰. Em nossa experiência⁴⁵, foi maior que 0,3g/l em seis de oito pacientes cistinóticos, sendo maior que 1g/l em quatro. Ocorreu em três de quatro⁴ pacientes com SF idiopática, e apenas em um entre três casos de síndrome de Lowe.

Podemos dizer que, de forma geral, a detecção de glicosúria normoglicêmica parece ser específica para tubulopatias proximais. Entretanto, este achado parece ser intermitente em algumas doenças que cursam com SF e talvez ausente em outras, nas quais outros comemorativos da síndrome sejam mais proeminentes e constantes. Portanto, a ausência de glicosúria não afasta SF de qualquer etiologia.

d) **Alteração no manuseio renal de fosfato** – pacientes com SF apresentam alterações no transporte tubular de fosfato que determinam hipofosfatemia e raquitismo; com o diagnóstico tardio, muitos dos pacientes já manifestam baixa estatura e deformidades ósseas, como já citamos anteriormente. Vaisbich et al.⁴⁵, estudando casos de SF, detectaram RTP diminuída (< 80%) em 81,2% e TPO₄/RFG diminuído em 87,5%. Outros fatores, como o PTH⁴⁸ e a 1,25-OH vitamina D⁴⁹, têm sido implicados por contribuir para a doença óssea na SF. Provavelmente, vários fatores agem conjuntamente determinando estas anormalidades ósseas. O tratamento é baseado na correção da acidose, suplementação de fosfato e reposição de 1,25-OH vitamina D, o qual promove melhora do raquitismo, evitando-se ou minimizando-se as alterações ósseas.

e) **Nitrogênio alfa-amínico urinário** – esta medida é empregada para avaliar se há aumento dos níveis de aminoácidos na urina; tem-se mostrado um marcador útil e fidedigno de acometimento do TP⁶. Na série de Vaisbich et al.⁵⁰, ocorreu elevação dos seus níveis em 100% de pacientes portadores de SF.

f) **Microalbuminúria** – desde que não haja comprometimento glomerular ou déficit de função renal relevante, podemos pressupor que a presença de microalbuminúria em pacientes com SF seja decorrente de disfunção do TP e diminuição da reabsorção da albumina filtrada. Entre as causas de SF, lembramos que os portadores de síndrome de Lowe podem apresentar precocemente alteração da função glomerular, com elevadas excreções urinárias de albumina. Microalbuminúria ocorreu em 87,5% dos nossos casos de SF. De uma forma global, os pacientes com SF apresen-

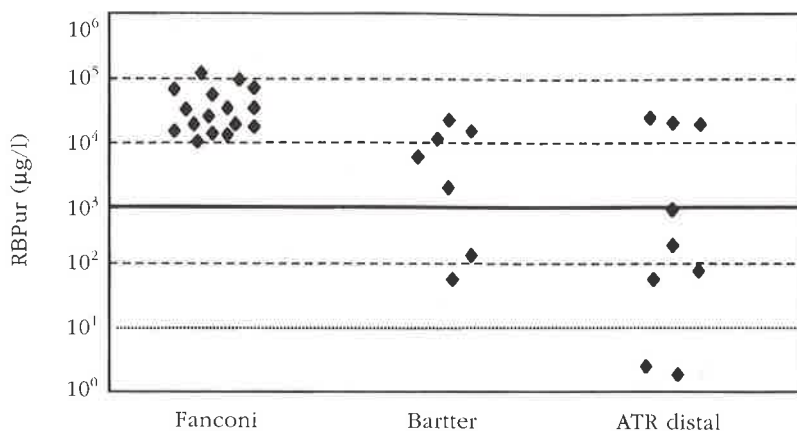


Figura 13.7 – Proteína transportadora do retinol urinária (RBPur) ($\mu\text{g/l}$) em crianças com tubulopatias congênitas ($n = 32$).

* A linha horizontal representa o limite superior adotado neste estudo: $1.000\mu\text{g/l}$ ou 1mg/l .

** Observar que todos os pacientes com SF apresentaram RBPur acima de $10.000\mu\text{g/l}$ ou 10mg/l .

taram excreção de albumina urinária superior a pacientes com outras tubulopatias e não houve correlação com o grau de função renal⁴⁵.

g) **Proteinúria de baixo peso molecular** – em nosso meio, Vaisbich et al.⁴⁵, em pacientes com SF congênita de diferentes etiologias, encontraram β_2 -Mur aumentada em 100% dos casos, sendo maior que 8mg/l em 81,3%, confirmando a β_2 -Mur como marcador de funcionamento do TP.

Vaisbich et al.⁴⁵ estudaram o comportamento da RBPur em pacientes com diferentes tubulopatias e detectaram RBPur acima de 1mg/l em 100% dos casos de SF e acima de 11mg/l em 93,8 (Fig. 13.7). Avaliando vários marcadores de disfunção do TP em pacientes com SF congênita de diversas etiologias, estes autores observaram que RBPur acima de 11mg/l foi o indicador mais sensível para SF, apesar de não ter especificidade excelente (Tabela 13.2).

Comparando-se dados da tabela 13.2, podemos concluir que a RBPur é o teste com maior sensibilidade e, portanto, o melhor para triagem de casos de SF, particularmente congênita, e a presença de $\text{TPO}_4/\text{RFG} < 2,5\text{mg}/100\text{ml}$ de filtrado glomerular; são os testes mais específicos, juntamente com a presença de glicosúria. FEHCO_3 acima de 15% também foi específica para SF. Em relação à microalbuminúria, quando conseguimos afastar completamente outras causas, sua presença passa a ser importante para diagnóstico de SF, especialmente no seguimento destes casos, pois podemos precocemente detectar um acometimento glomerular secundário.

Tabela 13.2 – Sensibilidade e especificidade de diversos testes laboratoriais como marcadores de disfunção tubular proximal em pacientes com SF congênita de diferentes etiologias, após análise estatística, mostrando exclusivamente os pontos ideais de corte.

Teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Glicosúria $> 0,3\text{g/l}$	68,8	93,8
RTP $< 80\%$	77,0	75,0
$\text{TPO}_4/\text{RFG} < 2,5\text{mg}/\text{dl}$	75,0	100,0
Microalbuminúria $> 30\text{mg/l}$	87,5	87,5
β_2 -Mur $> 8\text{mg/l}$	81,3	68,8
RBPur $> 11\text{mg/l}$	93,8	68,8

h) Pacientes com SF apresentam **deficiência de carnitina** nos músculos e no plasma, que ocorre por diminuição da reabsorção tubular, a qual pode chegar a apenas 70% da carga filtrada (normalmente 97%). Como resultado deste déficit, os pacientes apresentam acúmulo de gordura nos músculos e, clinicamente, hipodesenvolvimento muscular⁵¹.

i) **Hiperexcreção de ácido úrico e hipercalcúria**: apesar de haver aumento da excreção destes elementos, os pacientes não apresentam calcúlose, pois há aumento de inibidores da cristalização, como o citrato e bicarbonato, além da poliúria.

Causas de SF

Neste item vamos procurar dar ênfase para a investigação destas doenças.

SF congênita

Pode ser primária, chamada idiopática, ou secundária.

SF Idiopática

Assim denominada em pacientes com SF de etiologia não esclarecida⁵², havendo a possibilidade de anormalidade enzimática⁴⁰. São relatados casos familiares, lembrando uma possível origem genética⁴⁰; contudo, a maior parte dos casos é de ocorrência esporádica⁵³. Os achados histológicos variam desde rins normais até túbulos proximais dilatados, edema epitelial e mitocondrial⁵⁴. O diagnóstico é baseado nos achados clínico-laboratoriais de SF e exclusão de causas que pudessem gerar a síndrome. O tratamento é sintomático, sendo que por volta dos 10 a 30 anos os pacientes apresentam insuficiência renal crônica. Existem relatos de recidiva pós-transplante, sugerindo uma causa extra-renal⁵⁵.

SF congênita secundária a erros inatos do metabolismo

Cistinose nefropática – causa mais freqüente de SF congênita. É uma doença com herança autossômica recessiva e incide em cerca de 1:200.000 nascidos vivos⁵⁶. É de depósito intracelular, caracterizada por acúmulo intralisosômico de cistina⁵⁷. Provavelmente, há um defeito de transporte da cistina do lisosomo para o citoplasma, já que não foi possível demonstrar anormalidade na degradação da cistina⁵⁸; além disso, foi demonstrada cinética de saturação deste transporte, sugerindo que é mediada por carreador, mais do que simples difusão⁵⁹. Racusen et al.⁶⁰ propuseram um modelo de cultura de célula epitelial do TP que parece promissor no esclarecimento das alterações moleculares na cistinose.

Características clínico-laboratoriais – o início das manifestações clínicas ocorre entre 6 e 18 meses; além do quadro de SF, os pacientes apresentam:

- Envolvimento ocular grave – com despigmentação granular da retina⁶¹ e, no final do primeiro ano, depósitos de cristais de cistina na córnea, que determinam fotofobia.
- Déficit pôndero-estatural – ocorre devido ao quadro renal de SF e ao depósito de cistina nos ossos e nos órgãos endócrinos.
- Hepato e esplenomegalia – com enzimas hepáticas normais e raramente com sinais de hiperesplenismo.
- Comprometimento das glândulas sudoríparas⁶².

- Hipotireoidismo – pelo depósito de cistina na tireóide; instala-se entre 5 e 10 anos e necessita de reposição hormonal⁶³.
- Anemia – é freqüente e decorrente de alteração na síntese de eritropoetina, impregnação da medula óssea por cristais e hemólise leve pelo hiperesplenismo.

Diagnóstico

- Características da SF.
- Exame oftalmológico com lâmpada de fenda: visualização dos depósitos de cristais e cistina na córnea ou conjuntiva; é o exame diagnóstico menos invasivo.
- Mielograma: visualização dos depósitos de cristais de cistina na medula óssea; trata-se de exame invasivo.
- Medida do conteúdo de cistina em leucócitos e fibroblastos cultivados; método não-disponível em nosso meio, pouco invasivo, porém bastante oneroso.
- Biópsia renal: exame de fragmento de rim com visualização de depósitos de cristais de cistina no rim; é um método bastante invasivo e oneroso.
- Diagnóstico pré-natal: geralmente indicado em casos com história familiar; medida do conteúdo de cistina em amostras do viló coriônico, pode ser feito a partir de 8 a 10 semanas de gestação.

O tratamento da cistinose nefropática compreende o da SF e o da cistinose. Após vários estudos, foi demonstrada a depleção de cistina *in vitro* e *in vivo* com a β -mercaptoetilamina ou cisteamina⁶⁴. Esta substância forma um complexo com a cistina, o qual pode deixar o lisosomo pelo carreador da lisina. De início, tinha odor e sabor extremamente desagradáveis, mas foi posteriormente aperfeiçoada. Estudos subsequentes mostraram que a precocidade do tratamento influencia na recuperação do crescimento e na sobrevida renal, sem influenciar na SF⁴⁷; alguns autores sugerem que a resposta ao tratamento pode ser relacionada à variação genética⁴⁶; estudo mais recente concluiu que há melhora na sobrevida renal, não há melhora significativa do crescimento e o efeito é dose-dependente, devendo ser monitorizada de acordo com a concentração de cistina nos leucócitos⁶⁵. Em nosso meio, não dispomos deste medicamento para tratar os pacientes nem do exame para avaliar o conteúdo de cistina, assim, fazemos tratamento sintomático. Provavelmente, por se tratar de doença relativamente rara, não há interesse em desenvolver métodos para determinar o conteúdo de cistina em cultura de células, sem o qual não podemos adequar a dose do medicamento e, realmente, torná-lo eficaz.

Evolui para IRC, geralmente, por volta dos 9 ou 10 anos de idade; no entanto, já aos cinco anos, pode-se observar destruição glomerular. O transplante renal é satisfatório, com melhora na expectativa de vida, sem influenciar, entretanto, os sintomas extra-renais da doença.

As demais doenças congênitas que podem cursar com o aparecimento de SF são ainda mais raras, de modo que não descreveremos suas características, entretanto, alguns aspectos podem ser revistos no quadro 13.1. Ainda lembramos a glicogenose, doença de depósito do glicogênio, com 10 tipos descritos; o acometimento renal pode ocorrer no tipo I, podendo-se observar nefromegalia, sinais de hiperfiltração glomerular, glomerulosclerose segmentar e focal e SF leve, às vezes apenas com aumento de microproteínas na urina⁷⁴. Na síndrome de Fanconi-Bickel, na qual há um defeito no transportador que mobiliza glicose e galactose no fígado e membrana basolateral do TP, SF ocorre mais frequentemente⁷⁵.

SF adquirida

Agentes exógenos

Neste grupo estão incluídas as anormalidades por intoxicação exógena por metais pesados, drogas como agentes antineoplásicos e antibióticos aminoglicosídeos e certos compostos orgânicos. Muitas substâncias podem, potencialmente, determinar alterações renais, que variam de acordo com o tipo e a quantidade de toxina e resposta do paciente. No quadro 13.2, citamos e descrevemos algumas das características dos principais agentes, entre tantos, que podem cursar com SF na infância.

Secundária a outras doenças renais

A SF pode, também, ocorrer em pacientes portadores de síndrome nefrótica, especialmente naqueles com glomerulosclerose segmentar e focal. Alguns autores relacionam a disfunção tubular às mudanças morfológicas tubulares renais e à resistência à corticoterapia e não à classificação patológica da alteração glomerular⁸⁴. Em nossa experiência⁸⁵, correlacionamos elevações nos níveis urinários de proteínas de baixo peso molecular com má resposta a corticosteróides e a agentes imunossupressores. Entretanto, apenas 8 dentre 35 pacientes com GESF tiveram a RBPur superior a 11mg/l (23%); reforçando a RBPur acima de 11mg/l como marcador de SF típica por causas congênitas de acordo com os nossos resultados apresentados anteriormente.

Lembramos outras doenças, como a amiloidose, mieloma múltiplo e síndrome de Sjögren, entre outras, que podem cursar com SF; no entanto, são raras na infância.

SÍNDROME DE BARTTER COM ACOMETIMENTO PROXIMAL

A síndrome de Bartter (SB) caracteriza-se por defeito no transporte tubular renal, familiar ou adquirido, que culmina com o aparecimento de alcalose metabólica hipoclorêmica hipocalêmica, hiper-reninemia, pressão arterial sistêmica normal, excreção urinária elevada de cloro, sódio e potássio. A SB clássica parece ser de origem genética autossômica recessiva, mas existem relatos de casos esporádicos⁸⁶. Geralmente se manifesta nos primeiros anos de vida, com déficit pândero-estatural, poliúria e polidipsia, vômitos, constipação ou diarreia, episódios de desidratação e, menos frequentemente, fraqueza muscular e fadiga. O cálcio urinário pode ser normal ou elevado; cerca de 50% dos pacientes apresentam hiperuricemia e 40%, hipomagnesemia, esta pelo hiperaldosteronismo^{87,88}. Nesta última situação, deve ser feito o diagnóstico diferencial com síndrome de Gitelman⁸⁹, na qual a manifestação clínica ocorre mais tardiamente, a evolução é mais benigna, os pacientes são hipocalciúricos e o defeito, já identificado, está no gene do co-transportador sódio-cloro tiazídico-sensível⁹⁰. Outra variante incomum e distinta do SB clássica é a SB neonatal, a qual ocorre em recém-nascidos prematuros de gestações complicadas com poliidrâmnio⁹¹. Os sintomas incluem déficit de crescimento, poliúria, hipotonia muscular, retardo motor grave, diarreia, vômitos, febre e pressão arterial normal. Tem as mesmas características laboratoriais da SB clássica; entretanto, a reabsorção de cloro no néfron distal é normal e existe, sim, um aumento na excreção urinária de prostaglandina E₂; o magnésio sérico também é normal⁹². Há relatos de que tanto os pacientes com SB clássica como aqueles com SB neonatal não apresentam as mesmas alterações genéticas detectadas em pacientes com síndrome de Gitelman⁹³.

Na SB clássica, o defeito ainda é obscuro; porém, estudos indicam que, provavelmente, há alteração na reabsorção de cloro na porção espessa da parte ascendente da alça de Henle⁹⁴. Reforçando esta hipótese, lembramos que o uso crônico de furosemida pode cursar com quadro de SB. Alguns autores, entretanto, apontam para outros defeitos. Provavelmente, não haja um defeito único e talvez existam diferentes síndromes.

Casos vêm sendo relatados de disfunção do TP associada à SB clássica, sugerida pela presença de hipofosfatemia e RTP diminuída⁹⁵. Nos nossos pacientes com SB, não detectamos glicosúria; entretanto, em 42,8% (3/7 casos), detectamos TPO₄/RFG diminuído com aumento de β_2 -Mur e

Quadro 13.1 – Doenças congênitas que podem cursar com SF e algumas de suas características.

Doença	Transmissão	Defeito	Manifestações clínicas e particularidades da SF	Diagnóstico	Tratamento
Tirosinemia ^{66,60}	Autossômica recessiva	Metabolismo da tirosina	Cirrose micronodular Hipoglicemia com hipertrofia das ilhotas de Langerhans Aminoacidúria generalizada, mas com tirosina muito ↑; glicosúria leve e intermitente	Pelo quadro clínico-laboratorial, ↑ urina de aminolevulinato e succinilacetona ↑ plasmático de tirosina e metionina e biópsia hepática	Dieta restrita em fenilalanina e tirosina Transplante de fígado
Galactosemia ^{67,60*}	Autossômica recessiva	Metabolismo da galactose	Após ingestão de leite: vômitos, diarréia e SF. Lesões no fígado, cérebro, TP e cristalino Glicosúria infrequente	Substâncias redutoras na urina (teste glicose oxidase negativo) Galactosúria Identificação do defeito enzimático em fibroblastos, hemácias, leucócitos e hepatócitos e biópsia hepática	Dieta sem galactose
Síndrome de Lowe ^{68,69}	Ligada ao sexo	No gene Xq 24-26	Neurológicas, com retardo mental e até convulsões; oculares (catarata, glaucoma); hipermotilidade das articulações, deformidades da coluna; fibrose palmar e plantar Políúria não é intensa; hipocalcemia e hiponatremia discretas; acometimento glomerular precoce, não raramente com proteinúria nefrótica	Apenas da SF	IRC e óbito por volta da 4ª década
Intolerância hereditária à frutose ^{60,70}	Autossômica recessiva	Metabolismo dos carboidratos	Após ingestão de frutose, sucrose ou sorbitol; náuseas, vômitos, hipoglicemia, acidose láctica e SF	Teste de tolerância à frutose Atividade da frutose 1-fosfato aldolase B em fragmento de fígado	Dieta sem carboidratos
Doença de Wilson ⁶⁰	—	Acúmulo hepático excessivo de cobre	Insuficiência hepática, SF, sintomas extrapiramidais, alterações psiquiátricas e de comportamento	Anéis marron-esverdeados na córnea (Kayser-Fleisher) ↓ nível sérico de ceruloplasmina ↑ cobre na urina	D-penicilamina com recuperação lenta Transplante de fígado
SF por deficiência da citocromo C oxidase ^{60,71}	Provável: genética	Fosforilação oxidativa	Primeiros dias de vida: sucção débil, choro fraco e hipotonia generalizada, a qual leva a insuficiência respiratória e SF	Somada à SF, os pacientes têm acidose láctica Biópsia de músculo: vacúolos de gordura nas fibras do tipo I ↓ atividade da enzima nos músculos e rins	Sem tratamento específico
Síndrome de Dent ^{72,73}	Genética	Braço curto do cromossomo X	Mais grave no sexo masculino, evoluindo com nefrocalcinose e IRC. Nas mulheres apenas proteinúria de baixo peso molecular	Litíase com hipercalcúria, microproteinúria, aminoacidúria generalizada, hipocalcemia e ATR proximal e alteração do manuseio renal de fosfato. Antígenos da borda em escova são excretados normalmente na urina.	Sem tratamento específico

* Lembramos que no período neonatal é comum a ocorrência da galactosúria sem galactosemia.

Quadro 13.2 – Alguns dos principais agentes exógenos que podem causar SF, algumas de suas características e prognóstico.

Agente	Quadro clínico e particularidades da SF	Tratamento e prognóstico
Chumbo ⁷⁶	Freqüente causador de SF na infância, pode acometer vários sistemas e órgãos, o cerebral o mais grave e o renal, o mais freqüente A nefropatia aguda leva à disfunção do TP por alterações na estrutura mitocondrial e corpúsculos de inclusão nucleares e citosólicos, com alteração do suprimento energético, determinando SF	Quanto maior a gravidade do quadro, mais difícil sua reversão; tratamento da SF
Cádmio ⁴⁰	Ocorre em indivíduos que, por exemplo, trabalham com baterias ou tintas A exposição crônica leva a SF típica, porém progressiva; portanto, podemos observar inicialmente apenas aumento de proteínas de baixo peso molecular	Como detecção e terapêutica precoces, o quadro pode ser reversível. Deve-se evitar nova exposição e tratar a SF
Compostos orgânicos como a tetraciclina vencida ⁷⁷	SF típica, em geral com todos os comemorativos da síndrome	Reversível após suspensão da droga
Aminoglicosídeos ^{78,79,80}	Destacando-se gentamicina, ampicacina e tobramicina; administradas via parenteral; o quadro se inicia na 2ª semana de administração; quando grave determina aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina; nos casos mais brandos ocorre microproteinúria e enzimúria	Quadro geralmente reversível após uma ou duas semanas da suspensão da droga; eventualmente pode levar a IRC
Agentes antineoplásicos ^{81,82,83}	Destacam-se ciclofosfamida, ifosfamida e cisplatina. Quadro típico de SF, observado, às vezes, até um ano após a suspensão da droga. A gravidade do quadro pela ifosfamida é dependente da dose cumulativa, do uso prévio de cisplatina, além de prévia redução de massa renal	A detecção precoce da nefrotoxicidade influencia no prognóstico, como da doença óssea

RBPur e microalbuminúria e, em dois destes casos, RTP diminuída⁴⁵. Estes achados não revelam a etiopatogenia da síndrome, já que podem ser conseqüência da hipocalcemia e nefrocalcinose. Um dos nossos pacientes tinha cistos renais e outro tinha nefrocalcinose. No entanto, esses achados fazem-nos pensar que a investigação da função do TP é procedente em casos de SB, inclusive no seguimento do doente, pois poderíamos detectar acometimento proximal secundário precocemente e instituir a terapêutica adequada, se necessário.

ACIDOSE TUBULAR RENAL DISTAL (ATRD) COM COMPROMETIMENTO TUBULAR PROXIMAL

ATRD é caracterizada por acidose metabólica hiperclorêmica hipocalêmica, AG plasmático normal, AG urinário positivo e pH urinário inadequadamente alto durante acidose de qualquer intensidade. Pode ser primária ou secundária a doenças sistêmicas ou drogas; no entanto, na infância, o tipo mais comum é o genético e de ocorrência esporádica. Quando descrita, o sintoma mais proeminente era a osteomalacia e, conseqüente-

mente, déficit de crescimento⁹⁶. Atualmente, com diagnóstico e tratamento mais precoces, os pacientes podem apresentar crescimento normal. Decorre de uma inabilidade dos túbulos coletores para secretar íons hidrogênio, conseqüentemente há leve bicarbonatúria (1 a 3% da carga filtrada), diminui a excreção de amônio e acidez titulável e “gera-se” menos bicarbonato. Neste tipo de acidose tubular renal, o TP está íntegro; entretanto, muitos autores relatam casos de lactentes e crianças que apresentam bicarbonatúria superior àquela observada em adultos com o mesmo tipo de defeito¹²³. Nos adultos, a excreção fracional de bicarbonato, após correção da acidose, está abaixo de 5%, enquanto nestas crianças fica em torno de 5 a 15%⁹⁷. Estudos longitudinais mostraram que a FEHCO₃ diminui com a idade, alcançando níveis de adulto por volta dos quatro a seis anos e, conseqüentemente, diminui a necessidade de reposição de álcali⁹⁸. Achava-se que a bicarbonatúria era decorrente de imaturidade do TP; porém é mantida durante acidemia grave, afastando esta possibilidade⁹⁸. Falando contra a possibilidade de imaturidade do TP, Vaisbich et al.³⁵, estudando o comportamento da RBPur em recém-nascidos de

termo e pré-termo, detectaram que, a partir de um mês de idade, a excreção de RBPur nestes grupos foi semelhante à de lactentes, crianças maiores e adultos normais. Atualmente, pensa-se que há comprometimento mais intenso na reabsorção distal de bicarbonato. Inicialmente, estes casos foram rotulados como ATR tipo III; mais recentemente, como se sabe que a bicarbonatúria pode fazer parte do quadro de ATRD, esta denominação deixou de existir.

Em nossa casuística, um entre nove pacientes com ATRD apresentou glicosúria, com RBPur e β_2 -Mur aumentadas, RTP limítrofe (84%), o fósforo plasmático de 4,1mg/l e TPO₄/RFG diminuído, sugerindo que este caso tenha um comprometimento do TP associado. Nenhum dos pacientes teve microalbuminúria; porém, quatro tiveram aumento de RBPur e β_2 -Mur, sendo que três deles apresentaram FEHCO₃ acima de 5%. Alguns autores têm justificado o acometimento tubular proximal (avaliado pela dosagem de NAG urinária) pela hipocalemia que acompanha o quadro; demonstraram que, com a correção deste distúrbio, houve diminuição na excreção desta enzima⁹⁹. Contudo, esta justificativa não se aplica aos nossos casos, pois, por ocasião da avaliação, todos os pacientes tinham potássio sérico superior a 3,4mEq/l.

Portanto, especialmente na infância, a avaliação do TP em pacientes com ATRD também é procedente. Lembramos ainda que, na ATRD, é frequente a presença de nefrocalcinose e litíase e, portanto, pode haver acometimento secundário do TP.

Como observamos, uma série de injúrias podem acometer o TP em crianças; lembramos ainda a possibilidade de acometimento isquêmico em casos de desidratação, por exemplo; assim, saber investigar a função do TP parece de extrema importância na prática pediátrica. A avaliação da excreção urinária de microproteínas parece, entre os recursos atualmente disponíveis, ser altamente promissora. Contudo, mais estudos são necessários, além de métodos mais práticos e baratos para sua dosagem, antes de serem empregadas na rotina.

Como relata Trachtman: "A nefrologia clínica deve trabalhar aliada à ciência básica e genética médica, no sentido de melhorar o entendimento das doenças e seus possíveis tratamentos. No futuro, com certeza, a integração destas especialidades vai alterar a visão dos clínicos sobre as doenças renais. Entretanto, a não ser que alguém seja hábil para identificar e clonar o "gene da sorte", as doenças continuarão a existir, com todas as suas manifestações"¹⁰⁰. Assim, parece-nos ainda muito importante saber quando suspeitar e como

investigar o acometimento do TP, ainda que estejamos apenas engatinhando na compreensão das inúmeras alterações genéticas, provavelmente envolvidas nestas tubulopatias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ROBINSON JR: *Tubular Function*, Philadelphia, Black Well Scientific Publications, 1988, pp 99-144.
2. KNOWTES HC: Evaluation of a positive urinary sugar test. *JAMA* 234:961-963, 1975.
3. SACKS DB: Carbohydrates, in: *Textbook of Clinical Chemistry*, edited by Tietz NW, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1994, pp 968.
4. BONDAR RL, MEAD DC: Evaluation of glucose-6-phosphate dehydrogenase from *Leuconostoc mesenteroides* in the hexokinase method for determination of glucose in serum. *Clin Chem* 20:586-590, 1974.
5. MOXEY-MIMS M, STAPLETON FB: Renal tubular disorders in the neonate. *Clin Perinatol* 19:159-178, 1992.
6. KRUSE A, DRACHT U, GOPPERT G: Renal threshold phosphate concentration (TmPO₄/GFR). *Arch Dis Child* 57:217-223, 1982.
7. WALTON RJ, BIJVOELT OLM: Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 2:309-310, 1975.
8. STARK H, EISENSTEIN B, TIEDER M, RACHMEL A, ALPERT G: Direct measurement of Tp/GFR: a simple and reliable parameter of renal phosphate handling. *Nephron* 44:125-128, 1986.
9. BRODEHL J, KRAUSE A, HOYER P: Assessment of maximal tubular phosphate reabsorption: Comparison of direct measurement with the nomogram of Bjovet. *Pediatr Nephrol* 2:183-189, 1988.
10. BISTARAKIS L, VOSKAKI I, LAMBADARIDIS J, SERETI H, SBYRAKIS S: Renal handling of phosphate in the first six months of life. *Arch Dis Child* 61:677-681, 1986.
11. PORTALE AA: Renal tubular acidosis, in: *Pediatric Nephrology*, 3rd ed, edited by Holliday MA, Barrat TM, Avner ED, Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp 640-662.
12. McSHERRY E, SEBASTIAN A, MORRIS Jr RC: Renal tubular acidosis in infants: the several kinds, including bicarbonate wasting, classic renal tubular acidosis. *J Clin Invest* 51:499-514, 1972.
13. MORRIS Jr RC: Renal tubular acidosis. *N Engl J Med* 304:418-419, 1981.
14. ROTHSTEIN M, OBIALO C, HRUSKA KA: Renal tubular acidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19(4):869-887, 1990.
15. HALPERIN ML, RICHARDSON RMA, BEAR RA, MAGNER PO, KAMEL K, ETHIER J: Urine ammonium: the key to the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *Nephron* 50:1-4, 1988.
16. KELLUM JÁ, KRAMER DJ, PINSKY MR: Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care* 10(2):51-55, 1995.
17. FIGGE J, ROSSING TH, FENCL V: The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 117:453-467, 1991.
18. BATTLE DC, HIZON M, COHEN E, GUTTERMAN C, GUPTA R: The use of the urine anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 318:594-599, 1988.
19. INASE N, OZAWA K, KISASAKI S, MARUMO F: Is the urine anion gap a reliable index of urine ammonium excretion in most situations? *Nephron* 54:180-181, 1990.
20. PERRONE HC, SIGULEM D, TOPOROVSKI J, SCHOR N: Normalização da excreção urinária de cálcio e ácido úrico em crianças. *J Bras Nefrol* 12:23-28, 1990.

21. STAPLETON FB, LINSHAW MA, HASSANEIN K, GRUSKIN AB: Uric acid excretion in normal children. *J Pediatr* 92:911-914, 1978.
22. PESCE MA, STRANDE CS: A new micromethod for determination of protein in cerebrospinal fluid and urine. *Clin Chem* 19:1265-1267, 1973.
23. RICE EW: Improved biuret procedure for routine determination of urinary total proteins on clinical proteinuria. *Clin Chem* 21(3):398-401, 1975.
24. DI TULLIO MT, CASALE F, INDOLFI P, POLITO C, GIULIANO M, MARTINI A, CIMMARUTA E, MORGERA C, CIOCE F, GREGO N: Compensatory hypertrophy and progressive renal damage in children nephrectomized for Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 26(5):325-328, 1996.
25. MOGENSEN CE, KEANE WF, BENNET PH, JERUMS G, PARVING HH, PASSA P, STEFFES MN, STRIKER GE, VIBERTI GC: Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 346:1080-1084, 1995.
26. CHIARELLI F, VERROTI A, MORGESE G: Glomerular hyperfiltration increases the risk of developing microalbuminuria in diabetic children. *Pediatr Nephrol* 9:154-158, 1995.
27. TOMLINSON PA, SMELLIE JM, PRESCOD N, DALTON RN, CHANTLER C: Differential excretion of urinary proteins in children with vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. *Pediatr Nephrol* 8:21-25, 1994.
28. HOLM J, HEMMINGSEN L, NIELSEN, NV: Low-molecular-mass proteinuria as a marker of proximal renal tubular dysfunction in normo and microalbuminuric non-insulin-dependent diabetic subjects. *Clin Chem* 39:517-519, 1993.
29. TOMLINSON PA, DALTON RN, HARTLEY DB, HAYCOCK GB, CHANTLER C: Low-molecular-weight protein excretion in glomerular disease: a comparative analysis. *Pediatr Nephrol* 11:285-290, 1997.
30. NOGAWA K, KIDO T: Biological monitoring of cadmium in itai-itai disease epidemiology. *Int Arch Occup Environ Health* 65(Suppl 1):S43-46, 1993.
31. DAVEY PG, GOSLING, P: Beta-e-microglobulin, instability in pathological urine. *Clin Chem* 28:1330-1333, 1982.
32. PETERSON PA, BERGGARD I: Isolation and properties of a human retinol-transporting protein. *J Biol Chem* 246:25-33, 1971.
33. BERNARD AM, LAUWERYS RR: Retinol-binding protein in urine: a more practical index than urinary beta-2-microglobulin for the routine screening of renal tubular function. *Clin Chem* 27:1781-1782, 1981.
34. PEREIRA B, NISHIDA SK, VIEIRA JGH, LOMBARDI MTFC, SILVA MS, AJZEN H, RAMOS OL: Monoclonal antibody-based immunoenzymometric assays of retinol-binding protein. *Clin Chem* 39(3):472-476, 1993.
35. VAISBICH MH: Níveis urinários da proteína transportadora do retinol em uma população pediátrica: evolução em função da idade. *J Pediatría* (1997) (submetido a avaliação).
36. DONALDSON D, CHAMBERS RE, WOOLRIDGE MW, WHICHER JT: Alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin and retinol-binding protein in childhood febrile illness and renal disease. *Pediatr Nephrol* 4:314-318, 1990.
37. BERNARD AM, VYSKOCYL A, MAHIFU P, LAUWERYS RR: Effect of renal insufficiency on concentration of free retinol-binding protein in urine and serum. *Clin Chim Acta* 171(1):85-94, 1988.
38. MENEZES EAM: Comportamento urinário da proteína transportadora do retinol (RBP) em pacientes portadores de insuficiência renal crônica de diversas etiologias. São Paulo, 1995. [Tese de mestrado, Escola Paulista de Medicina-UNIFESP].
39. ZELIKOVIC I: Aminoaciduria and Glycosuria, in: *Pediatric Nephrology*, 3rd ed., edited by Holliday MA, Barrat TM, Avner ED, Baltimore, Williams & Wilkins, 1994. pp 586-611.
40. FOREMAN JW: Fanconi syndrome and cystinosis, in: *Pediatric Nephrology*, edited by Holliday MA, Barrat TM, Avner ED, Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp 537-557.
41. MACHLER M, FREY D, GAHL A: X-linked dominant hypophosphatemia is closely linked to DNA marks DX S41 and DX S43 at Xp 22. *Human Genet* 73:271-275, 1986.
42. BRUNETE MG: Disorders of phosphate transport, in: *Pediatric Kidney Disease*, edited by Edelman CM, Boston, Little, Brown, 1992, pp 1777-1800.
43. SAGGESE G, GIAMPIERO IB, BERTELLONI S: Long-term growth hormone treatment in children with renal hypophosphatemic rickets: effects on growth, mineral metabolism and bone density. *J Pediatr* 127 (3):395-402, 1995.
44. FANCONI G: Die nicht diabetischen glykosurien und hyperglykämien des alterm kinds. *Jabrb Kinderheilkd* 133:257-300, 1931.
45. VAISBICH MH, NISHIDA SK, SILVA MS, TOPOROVSKI J, CARVALHAES JTA, OKAY Y, PEREIRA AB: Diagnosis markers in congenital tubulopathies. (1997) *Pediatr Nephrol* (submetido a avaliação).
46. REZNICK VM, ADAMSON M, ADELMAN RD, MURPHY J, GAHL WA, CLARK KF, SCHNEIDER JA: Treatment of cystinosis with cysteamine from early infancy. *J Pediatr* 119:491-493, 1991.
47. GAHL WA, REED GF, THOENE JG, SCHULMAN JD: Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 316:971-977, 1987.
48. CHESNEY RW, HARRISON E: Fanconi syndrome after bowel surgery and hepatitis reversed by 25-hydroxy-cholecalciferol. *J Pediatr* 86:857-861, 1975.
49. CUNNINGHAM J, FRAHER LJ, CLEMENS TL, REVELL PA, PAPAPOULOS ST: Chronic acidosis with metabolic bone disease. Effect of alkali on bone morphology and vitamin D metabolism. *Am J Med* 73:199-204, 1982.
50. VAISBICH MH, FUJIMURA MD, KOCH VHK & OKAY Y: Síndrome de Fanconi - características clínicas e laboratoriais. Tema Livre apresentado no VII Congresso Brasileiro de Nefrologia Pediátrica. Florianópolis/SC (1997).
51. DURAN M, LOOF NE, KETTING D, DORLAND L: Secondary carnitine deficiency. *J Clin Chem Clin Biochem* 28(5):359-363, 1990.
52. WILSON ER, YENDT DR: Treatment of adult Fanconi syndrome with oral phosphate supplement and alkali. *Am J Med* 35:487-511, 1963.
53. CHRISTIAENS L, BISERTE G, FARRIAUX J, FONTAINE G: La forme idiopathique du syndrome de Toni-Bebré-Fanconi. *Sem Hop Paris Am Pediatr* 41:49-62, 1965.
54. CHESNEY RW, KAPLAN BS, TEITEL D: Metabolic abnormalities in the idiopathic Fanconi syndrome: studies of carbohydrate metabolism in two patients. *Pediatrics* 67:113-118, 1981.
55. LONG WS, SHEASHORE MR, SIEGEL WJ, BIA MJ: Idiopathic Fanconi syndrome with progressive renal failure: a case report and discussion. *Yale J Biol Med* 63:15-28, 1990.
56. JONES DP, CHESNEY RW: Tubular function, in: *Pediatric Nephrology*, 3rd ed., edited by Holliday MA, Barrat TM, Avner ED, Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp 117-149.
57. SCHULMAN JD, BRADLEY KH, SEEGMILLER JE: Cystine: compartmentalization within lysosomes in cystinotic leukocytes. *Science* 166:1152, 1969.
58. TIETZE F, BRADLEY KH, SCHULMAN JD: Enzymatic reduction of cystine by subcellular fractions of cultured and peripheral leukocytes from normal and cystinotic individuals. *Pediatr Res* 6:649-653, 1972.

59. GAHL WA, TIETZE F, BASHAN W, STEINHERZ R, SCHULMAN JD: Defective cystine exodus from isolated lysosome-rich fractions of cystinotic leukocytes. *J Biol Chem* 257:9570-9575, 1982.
60. RACUSEN L, WILSON PD, HARTZ PA, FIVUSH BA, BURROW CR: Renal proximal tubular epithelium from patients with nephropathic cystinosis: Immortalized cell lines as in vitro model systems. *Kidney Int* 48:536-543, 1995.
61. GAHL WA: Cystinosis: coming of age. *Adv Paediatr* 33:95-126, 1986.
62. GAHL WA, HUBBARD S, ORLOFF S: Decreased sweat production in cystinosis. *J Pediatr* 104:904-905, 1984.
63. BERCUR BB, ORLOFF S, SCHULMAN JD: Partial pituitary resistance to thyroid hormone in cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 5:1262-1264, 1980.
64. THOENE JG, LEMONS R: Cystine depletion of cystinotic tissues by phosphocysteamine (WR 638). *J Pediatr* 96:1043-1044, 1980.
65. VANT HOFF WG, GRETZ N: The treatment of cystinosis with cysteamine and phosphocysteamine in the United Kingdom and EIRE. *Pediatr Nephrol* 9:685-689, 1995.
66. ROTH KS, CARTER BE, MOSES LC, SPENCER PD: On rat renal aminolevulinate transport and metabolism in experimental Fanconi syndrome. *Biochem Med Metab Biol* 44(3):238-246, 1990.
67. SEGAL, S: Disorders of galactose metabolism, in: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed, edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, New York: McGraw-Hill 1989, pp 453-480.
68. LOWE CV, TERRE M, MACLACHAN EA: Organic aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos, and mental retardation: a clinical entity. *Am J Dis Child* 83:164-184, 1952.
69. CHARNAS L, GAHL W: The oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Adv Pediatr* 38:75-107, 1991.
70. STEINMANN B, GITZELMANN R: The diagnosis of hereditary fructose intolerance. *Helv Paediatr Acta* 36:297-316, 1981.
71. BIERVLIET JPM, BRUINVIS L, KETTING D: Hereditary mitochondrial miopathy with lactic acidemia, a de Toni-Fanconi-Debré syndrome and a defective respiratory chain in voluntary striated muscle. *Pediatr Res* 11:1088-1093, 1977.
72. DENT CE, FRIEDMAN M: Hypercalciuric rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Child* 39:240-249, 1964.
73. POOK MA, WRONG OM, WOODING C, NORDEN AGW, FEEST TG, THAKKER RV: Dent's disease, a renal Fanconi syndrome with nephrocalcinosis and kidney stones, is associated with a microdeletion involving DX5255, and maps to Xp11.22. *Hum Mol Genet* 2:2129-2134, 1993.
74. CHEN YT: Type I glycogen storage disease: kidney involvement, pathogenesis and its treatment. *Pediatr Nephrol* 5(1):71-76, 1991.
75. VELASQUEZ L, PORTILLO VH, SANJINES R, GAMBOA JD, FERIA-KAISER C, VALENCIA P: The Fanconi-Bickel syndrome. *Bol Med Hosp Infant Mex* 48(4):255-260, 1991.
76. NOLAN CV, SHAIKH ZA: Lead nephrotoxicity and associated disorders biochemical mechanisms. *Toxicology* 73(2):127-146, 1992.
77. GROSS JM: Fanconi syndrome (adult type) developing secondary to ingestion of outdated tetracycline. *Ann Intern Med* 56:523-528, 1963.
78. KEYS F, KURTZ SB, JONES JD, MULLER SM: Renal toxicity during therapy with gentamicin or tobramycin. *Mayo Clin Proc* 56:556, 1981.
79. ELINDER G, APERIA A: Development of glomerular filtration rate and excretion of β_2 -microglobulin in neonates during gentamicin treatment. *Acta Paediatr Scand* 72:219-224, 1983.
80. MELNICK JZ, BAUM M, THOMPSON JR: Aminoglycoside-Induced Fanconi's Syndrome. *Am J Kidney Dis* 23(1):118-122, 1994.
81. PRATT CB, MEYER WH, JENKINS JJ, AVERY L, MCKAY CP, WYATT RJ, HANCOCK ML: *J Clin Oncol* 9(8):1495-1499, 1991.
82. SUAREZ A, McDOWELL H, NIAUDET P, COMOY E, FLAMANT F: Long-term follow-up of ifosfamide renal toxicity in children treated for malignant mesenchymal tumors: na International Society of Pediatr Oncology report. *J Clin Oncol* 9(12):2177-2182, 1991.
83. BURK CD, RESTAINO I, KAPLAN BS, MEADOWS AT: Ifosfamide-induced renal tubular dysfunction and rickets in children with Wilms tumor. *J Pediatr* 117(2 Pt1):331-335, 1990.
84. WANG XN, BI ZQ, LIU XL: Primary nephrotic syndrome associated with renal tubular dysfunctions: renal morphologic alteration and response to treatment. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 29(1):14-18, 1990.
85. KIRSZTAJN GM: Proteína transportadora de retinol (RBP) urinária como indicador prognóstico em glomerulopatias. São Paulo, 1995. [Tese de Doutorado, Escola Paulista de Medicina - UNIFESP].
86. HOGEWIND BL, van BRUMMELEN P, VELTKAMP, JJ: Bartter's syndrome: na autosomal recessive disorders? Study of four patients in one generation of he same pedigree and their relatives. *Acta Med Scand* 209:463-467, 1981.
87. RODRIGUEZ-SORIANO J, VALLO A, GARCIA-FUENTES M: Hypomagnesaemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1:465-472, 1987.
89. GITELMAN HJ, GRAHAM JB, WELT LG: A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesaemia. *Trans Assoc Am Physicians* 79:221-235, 1966.
90. LEMMINK HH, van den HEUVEL LPWJ, van DIJK HA, MERKX GFM, SMILDE TJ, TASCHNER PEM, MONNENS LAH, HEBERT SC, KNOERS NVAM: Linkage of Gitelman syndrome to the thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter gene with identification of mutations in Dutch families. *Pediatr Nephrol* 10:403-407, 1996.
91. PROESMANS WC: The neonatal form of Bartter's syndrome: current findings in etiology and physiopathology. *Verb K Acad Neeskde Belg* 54(3):253-293, 1992.
92. MCCREDIE DA: Variants of Bartter's syndrome. *Pediatr Nephrol* 10(4):419-421, 1996.
93. KAROLYI L, ZIEGLER A, POLLAK M: Gitelman's syndrome is genetically distinct from other forms of Bartter's syndrome. *Pediatr Nephrol* 10:551-554, 1996.
94. GILL Jr JR, BARTTER FC: Evidence for a prostaglandin independent defect in chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Am J Med* 65:766-772, 1978.
95. DILLON MJ, SHAH V, MITCHELL MD: Bartter's syndrome: 10 cases in childhood. Results of long-term indomethacin therapy. *Q J Med* 48:429-446, 1979.
96. MORRIS Jr RC: Renal tubular acidosis. *N Engl J Med* 304:418-419, 1981.
97. RODRIGUEZ-SORIANO J, VALLO A, GARCIA-FUENTES M: Distal renal tubular acidosis in infancy: a bicarbonate wasting state. *J Pediatr* 86:524-532, 1975.
98. CALDAS A, BROYER M, DECHAUX M, KLEINKNECHT C: Primary distal tubular acidosis in childhood: clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *J Pediatr* 121:233-241, 1992.
99. IGARASHI T, KAWATO H, KAMOSHITA S: Reversible low-molecular-weight proteinuria in patients with distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 4:593-596, 1990.
100. TRACHTMAN H: The year 1995-1996 In review: genetically re-engineering clinical nephrology. *Pediatr Nephrol* 11:377-381, 1997.

NEFROTOXICIDADE DA CICLOSPORINA

Tito Cavallo



INTRODUÇÃO

A ciclosporina A (ciclosporina), um dos 25 membros naturais da família da ciclosporina, é uma das medicações imunossupressoras usadas no tratamento preventivo da rejeição de transplantes e de certas enfermidades de auto-agressão¹⁻⁴. Embora o uso da ciclosporina tenha aumentado a sobrevida do órgão transplantado^{1,2,4}, o seu uso por tempo prolongado pode resultar em efeitos tóxicos a vários órgãos e em aumento da morbidade e mortalidade⁵⁻⁸. Apesar do seu efeito tóxico, numa revisão de mais de 4.000 pacientes tratados por tempo prolongado com a ciclosporina, seu uso não teve um efeito negativo no transplante renal, em comparação com pacientes tratados com medicações imunossupressoras outras que não a ciclosporina⁹. Nesta atualização, aspectos clínicos, patológicos e patogênicos relacionados aos efeitos nefrotóxicos da ciclosporina são considerados.

MECANISMO DE AÇÃO

A ciclosporina é um inibidor específico da série de eventos moleculares que resultam na ativação imune dos linfócitos^{10,11}. A ciclosporina é um peptídeo lipofílico que se difunde rapidamente através das membranas celulares e se liga a receptores denominados ciclofilinas (ciclofilinas A, B e C), as quais são enzimas presentes no retículo endoplasmático¹² e no núcleo¹³ das células de todos os tecidos até então estudados. O composto da ciclosporina-ciclofilina forma um complexo trimolecular com a calcineurina, cuja atividade enzimática (fosfatase) é inibida. A inibição da atividade enzimática da calcineurina previne a desfosforilação da subunidade citoplasmática de um fator nuclear. Quando desfosforilada, a subunidade citoplasmática combina-se com a subunidade nu-

clear para formar um fator nuclear dimérico, uma proteína que se associa com o ácido desoxirribonucléico (DNA), e inicia a transcrição do gene da interleucina-2 (IL-2)¹⁴. Portanto, na presença da ciclosporina, linfócitos ativados não transcrevem o mensageiro (RNAm) do gene da IL-2¹⁰. Além de bloquear a transcrição do gene da IL-2, a síntese de outras citocinas [IL-3 a IL-7, γ -interferon, fator de necrose tumoral (TNF)], a expressão dos produtos dos genes de histocompatibilidade (antígenos DR) e interações entre moléculas adesivas também são inibidas pela ciclosporina e contribuem, de um modo geral, com seus efeitos imunossupressores¹⁵. Em doses baixas, a ciclosporina liga-se preferencialmente aos receptores das ciclofilinas. Quando estes receptores estão completamente saturados, em doses altas, a ciclosporina liga-se às membranas celulares resultando em impedimento, ou perda, da função da membrana, sendo responsável, pelo menos em parte, por lesão celular.

METABOLISMO

As enzimas da superfamília do citocromo P450, situadas nas células hepáticas, metabolizam várias substâncias endógenas e exógenas. Dependendo do tipo de substância, várias enzimas podem ser necessárias para a sua metabolização. A enzima responsável pelo metabolismo da ciclosporina (P450 3A3) foi purificada¹⁶ e, quando expressa em células Hep G2 em cultura, é capaz de metabolizar a ciclosporina *in vitro*¹⁷. Outros citocromos da superfamília P450 (P450 3A4 e P450 3A5) também tomam parte no metabolismo da ciclosporina¹⁸. Cerca de 99% da ciclosporina absorvida é metabolizada no fígado pelo citocromo P450 através de reações de hidroxilação, dimetilação, oxidação e ciclização da substância nativa resultando em

aproximadamente 30 metabólitos. Cerca de 95% dos metabólitos são eliminados na bile e o restante na urina. De um modo geral, os metabólitos até então testados demonstraram menos propriedade imunossupressora e menos toxicidade do que a ciclosporina intacta¹⁹. A atividade do citocromo P450 pode estar diminuída em certos pacientes, uma circunstância que permite utilização de certos ciclos metabólicos preferencialmente, resultando na acumulação de metabólitos ciclizados. Metabólitos ciclizados têm menos afinidade pelas ciclofilinas e circulam no plasma em concentrações elevadas. Christians e Sewing¹⁸ sugeriram a possibilidade que os metabólitos ciclizados possam explicar, pelo menos em parte, a toxicidade da ciclosporina.

Devido à sua dependência do metabolismo hepático, a vida média da ciclosporina no plasma, normalmente de 8 a 12 horas, pode ser prolongada consideravelmente em pacientes com insuficiência hepática. Conseqüentemente, recipientes de transplantes com doença hepática podem desenvolver efeitos tóxicos em doses baixas de ciclosporina. Por outro lado, em pacientes recebendo medicações que aumentam a atividade das enzimas do citocromo P450 (por exemplo, rifampicina) a concentração da ciclosporina no plasma pode ser baixa, apesar de doses apropriadas da medicação (veja a seguir).

MÉTODOS DE DETERMINAÇÃO

A cromatografia líquida de alta resolução permite a determinação da concentração da ciclosporina intacta e de seus metabólitos e é o método de preferência atualmente²⁰. Testes imunorradiativos nos quais os anticorpos usados são policlonais não discriminam entre a ciclosporina intacta e seus metabólitos; contudo, discriminação pode ser obtida com o uso de anticorpos monoclonais²¹. Imunofluorescência polarizada é um outro método usado para a determinação da concentração de ciclosporina. Para informação mais detalhada quanto aos métodos de determinação da ciclosporina, o leitor deve se referir à publicação de Shaw e Bowers²². A ciclosporina pode ser determinada no sangue, plasma, ou soro; determinação no sangue é preferível por causa da participação da substância e seus metabólitos dentro das células e na fase líquida do sangue. Conseqüentemente, as concentrações terapêuticas de ciclosporina variam de acordo com o método de determinação e tipo de amostra (Tabela 14.1)¹¹.

O intervalo de referência da concentração terapêutica da ciclosporina adotado pelos vários centros médicos não é uniforme. A fim de dimi-

Tabela 14.1 – Métodos de determinação e concentrações terapêuticas da ciclosporina.

Método de determinação	Concentração terapêutica (ng/ml)
Cromatografia líquida de alta resolução	
soro ou plasma	75-100
sangue	100-200
Teste imunorradiativo	
soro ou plasma	175-250
sangue	375-450
Imunofluorescência polarizada	
soro ou plasma	175-200
sangue	375-450

nuir os efeitos tóxicos da ciclosporina, as Universidades de Minnesota, Pennsylvania, Michigan, Cincinnati, e Pittsburgh usam como intervalo de referência 100-250ng/ml nos três meses que se seguem ao transplante e 75-150ng/ml após três meses²² (determinação no sangue, método de cromatografia líquida de alta resolução).

ADMINISTRAÇÃO

Devido ao seu índice terapêutico baixo e ao fato de que a cinética da ciclosporina varia entre pacientes, a avaliação periódica da concentração da ciclosporina é necessária²³. A ciclosporina é absorvida rapidamente do aparelho digestivo e, após uma dose única de 60mg, concentrações entre 240 a 1.250ng/ml são atingidas no soro dentro de 3 a 4 horas²⁴. Doses maiores que 5mg/kg, em geral, resultam em perda de função renal na maioria dos pacientes. Helderman et al., baseados em estudos meta-analíticos de várias publicações, recomendam a dose de 4mg/kg para imunossupressão prolongada²⁵. Por causa de outros fatores e suscetibilidade variável aos efeitos tóxicos da ciclosporina, toxicidade clínica pode ocorrer mesmo quando a concentração da ciclosporina na circulação está dentro da atividade terapêutica²⁶.

BIODISPONIBILIDADE

A distribuição da ciclosporina é sistêmica; concentrações elevadas são atingidas no fígado, rins e tecido adiposo. Após uma dose única, a biodisponibilidade da ciclosporina é de aproximadamente 10% a 20% da dose administrada; com administração prolongada, a biodisponibilidade aumenta e chega até 50%. A absorção da microemulsão da ciclosporina (Neoral[®]) é maior e menos variável e a biodisponibilidade, mais consistente em compa-

ração à ciclosporina tradicional. Contudo, o risco de rejeição crônica do transplante é atribuível, em parte, a variações da biodisponibilidade da ciclosporina²⁷.

INTERAÇÃO ENTRE MEDICAÇÕES

Medicações que interferem com a função do citocromo hepático P450 alteram a concentração da ciclosporina na circulação. Mihatsch et al.²⁴ compilaram informação da literatura e classificaram as interações entre medicações em três grupos: medicações que aumentam a concentração da ciclosporina na circulação (quetocoazol, eritromicina, deoxiciclina, diltiazem, nicardipina, verapamil, corticóides, danazol e noretindrona); medicações que diminuem a concentração da ciclosporina na circulação (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, sulfadimibina, trimetoprima, metamazol, nafcilina) e medicações com efeito sinérgico na presença de ciclosporina (anfotericina B, aminoglicosídeos, melfalan, trimoxazol e trimetoprima). Adicionalmente, um número grande de medicações em uso pelo nefrologista (diuréticos, anticoagulantes, digitoxina, medicações antiinflamatórias e certos antibióticos e medicações antivirais) pode alterar a concentração da ciclosporina na circulação e causar efeitos colaterais. Para um relato mais completo da interação entre medicações, o leitor deve se referir à revisão de Mihatsch et al.²⁴ ou às publicações originais de Cockburn²⁸ e Cockburn e Krupp²⁹.

MECANISMOS DE TOXICIDADE

Os efeitos colaterais mais comuns são devidos a concentrações elevadas da ciclosporina e seus metabólitos na circulação. Quatro mecanismos podem explicar os efeitos tóxicos da ciclosporina. Primeiro, interferência com a função do citocromo P450 no fígado^{30,31} e rins³². Segundo, interação sinérgica entre a ciclosporina e seus metabólitos³³. Terceiro, ligação covalente da ciclosporina e seus metabólitos a macromoléculas. Quarto, alterações hemodinâmicas renais devidas à diminuição da prostaciclina³⁴ e aumento de produção da endotelina^{35,36}, ou regulação aumentada dos receptores da endotelina^{37,38}. Adicionalmente, a maior parte da ciclosporina na circulação está associada aos lipídios. Condições que resultam em concentração baixa dos lipídios na circulação influenciam várias funções celulares em pacientes medicados com a ciclosporina. Por exemplo, sinais e sintomas de toxicidade do sistema nervoso ocorrem quando a concentração do colesterol no

soro é menor que 120mg/ml⁵. Um ou mais dos mecanismos referidos podem contribuir com o desenvolvimento das síndromes clínicas associadas à nefrotoxicidade da ciclosporina (veja a seguir).

EFEITOS COLATERAIS

Os efeitos colaterais mais prevalentes são a insuficiência renal (57,2%), hipertensão (47,3%), hipertricose (43%) e infecções (31,9%) (revisado por Mihatsch et al.²⁴). A lista que se segue no quadro 14.1, agrupando os efeitos colaterais por órgãos e sistemas, é modificada da lista compilada por Lim³⁹ e Mihatsch et al.²⁴. Por causa da sua importância clínica, a lista inclui cegueira cortical⁴⁰, um efeito colateral incomum.

Quadro 14.1 – Efeitos colaterais da ciclosporina.

Renal	Insuficiência renal
Eletrólitos	Hipercalcemia, hiperuricemia, hipomagnesemia
Cardiovascular	Hipertensão, hiperlipidemia
Gastrointestinal	Náuseas, vômitos, diarreia, insuficiência hepática
Cutâneo	Hipertricose, foliculite, acne, hiperplasia sebácea, cisto epidermal
Oral	Hiperplasia gengival
Neurológico	Tremor, encefalopatia, confusão, crises epiléticas, sonolência, parestesias, cegueira cortical, alteração de sensação à temperatura (fria ou quente)
Hematopoiético	Anemia
Vários órgãos e sistemas	
Infecções	Bactéria, vírus e fungos
Tumores	Risco aumentado de desenvolver linfomas, carcinomas da pele e sarcoma de Kaposi
Outros sinais e sintomas	Fraqueza, fadiga, cefaléia, anorexia e perda de peso

Efeitos tóxicos renais, eletrolíticos e cardiovasculares causados pela ciclosporina serão abordados nas várias síndromes associadas com insuficiência renal (veja a seguir). Várias das manifestações associadas com a toxicidade da ciclosporina provavelmente são devidas à sua habilidade de induzir apoptose celular seletiva. Por exemplo, oligodendrócitos e células neuronais são sensíveis, mas astrócitos são resistentes à ação tóxica da ciclosporina⁴¹. O mecanismo pelo qual a ciclosporina desencadeia apoptose não foi elucidada.

do. Intuitivamente, interferência com as funções da membrana celular possivelmente ativa um ou mais dos receptores que iniciam o processo de apoptose. Infecções causadas por bactéria e vírus são as mais comuns⁴² e, entre as viroses, as mais prevalentes são as infecções por herpes (simples ou zoster) e citomegalovírus³. O risco de desenvolver tumores malignos durante imunossupressão com a ciclosporina⁴³ é um efeito colateral comum aos outros agentes imunossupressores. Numa revisão de um grande número de pacientes tratados com a ciclosporina, Mihatsch et al.²⁴ não observaram aumento da incidência de linfomas (0,3%) ou outros tumores malignos (0,4%), em comparação com pacientes tratados com outros agentes imunossupressores.

NEFROTOXICIDADE DA CICLOSPORINA

A nefrotoxicidade da ciclosporina foi notada logo após sua introdução clínica em 1978⁴⁴. Os efeitos nefrotóxicos da ciclosporina são correntemente classificados em uma forma de insuficiência renal funcional, sem alterações patológicas, e três formas de insuficiência renal com lesões patológicas: oligoanúria com necrose tubular aguda, insuficiência renal com tubulopatia e insuficiência renal com lesões vasculares e tubulointersticiais (revisito por Mihatsch et al.²⁴). Apesar de o diagnóstico das lesões tóxicas da ciclosporina necessitar de biópsia renal, a citologia da urina oferece um método diagnóstico alternativo, porém com mais limitações⁴⁵.

INSUFICIÊNCIA RENAL FUNCIONAL

ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Este tipo de nefrotoxicidade pode ocorrer a qualquer tempo após o transplante renal. Caracteristicamente, a apresentação clínica é de diminuição do volume urinário, aumento da concentração da creatinina no plasma e diminuição da filtração glomerular e do fluxo plasmático renal. Hipercalemia, hiperuricemia, hipomagnesemia e acidose metabólica ocorrem freqüentemente.

PATOLOGIA

Na maioria dos pacientes, a biópsia do transplante é inteiramente normal, ou achados inespecíficos (congestão dos capilares peritubulares, edema intersticial, e infiltração celular com poucas células inflamatórias, predominantemente linfócitos) estão presentes. Especificamente, não ocorrem achados de necrose tubular aguda.

PATOGENIA

Há dados experimentais que implicam as ações da endotelina e das prostaglandinas na patogenia desta síndrome. Em relação à endotelina, cada dose de ciclosporina se segue, dentro de 15 minutos, de aumento da concentração da endotelina e de vasoconstrição arteriolar³⁷. Por meio da endotelina, a ciclosporina causa vasoconstrição da arteríola aferente sendo responsável pelo aumento da resistência vascular e pela diminuição da filtração glomerular e do fluxo plasmático renal^{46,47}. A possibilidade de efeito vascular direto baseia-se na observação de que a ciclosporina promove a liberação de substâncias derivadas do ácido aracônico (eicosanóides) das células endoteliais em cultura⁴⁸ e pela demonstração de que a ciclosporina administrada *in vivo* causa necrose das células musculares das arteríolas aferentes⁴⁹. Também fala a favor do papel da ciclosporina na patogenia da toxicidade funcional a observação de que a ciclosporina causa liberação de endotelina das células endoteliais humanas, de que a liberação é proporcional à dose da ciclosporina³⁶ e de que anticorpos contra endotelina inibem a disfunção glomerular induzida pela ciclosporina³⁵. De interesse, contudo, é o fato de que antagonistas seletivos dos receptores A e B da endotelina não protegem contra a elevação da pressão arterial ou a vasoconstrição arteriolar produzida pela endotelina⁵⁰.

A endotelina tem vários outros efeitos nos rins⁵¹. Inibidores da síntese de prostaglandinas, quando administrados concorrentemente com a ciclosporina, causam diminuição de perfusão renal⁵². Evidência recentemente obtida indica que a ciclosporina aumenta a peroxidação dos lipídios⁵³ e que substâncias que neutralizam radicais de oxigênio (por exemplo, vitamina E) reduzem a disfunção renal mediada pela ciclosporina⁵⁴.

Embora a ativação adrenérgica e a ativação do mecanismo do balanço tubuloglomerular tenham sido considerados, investigações clínicas não suportam um papel desses mecanismos na patogenia da toxicidade funcional da ciclosporina⁵⁵.

A hiperuricemia é devida à diminuição da depuração do ácido úrico^{56,57} e a hipomagnesemia, à perda excessiva de magnésio na urina⁵⁸.

OLIGOANÚRIA COM NECROSE TUBULAR AGUDA

ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Os pacientes com esta forma de toxicidade desenvolvem oligoanúria após o transplante renal. O volume urinário é diminuído devido à diminuição

da filtração glomerular e do fluxo plasmático renal. As concentrações da creatinina e do potássio no plasma são elevadas. Quanto maior a duração do período de oligoanúria, menos provável é o retorno de função renal adequada.

PATOLOGIA

Inicialmente, há necrose tubular aguda envolvendo uma célula única ou várias células do perfil tubular. As necroses têm uma distribuição irregular e são associadas com dilatação tubular e edema intersticial. Se o período de oligoanúria se prolonga por mais de duas semanas, há desenvolvimento de fibrose intersticial⁵⁹. De um modo geral, quanto mais longo o período de isquemia precedendo o transplante, e o período de oligoanúria após o transplante, tanto mais provável que o grau de fibrose seja maior e persistente. Sinais de regeneração epitelial podem estar presentes e são variáveis e, de regra, precedem o retorno do volume urinário ao normal. Depósitos de cálcio podem ser encontrados em células tubulares necróticas.

PATOGENIA

Como pacientes sem exposição à ciclosporina também desenvolvem oligoanúria e necrose tubular aguda, o consenso geral é de que as lesões referidas provavelmente são secundárias à isquemia e outros processos, e não aos efeitos tóxicos da ciclosporina⁶⁰. Contudo, toxicidade funcional superimposta, devida à ciclosporina, como um fator contribuinte, não pode ser excluída (veja a seção anterior).

INSUFICIÊNCIA RENAL COM TUBULOPATIA

ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

De um modo geral, os achados clínicos e laboratoriais na insuficiência renal com tubulopatia são comparáveis aos encontrados na insuficiência renal funcional, exceto pelo fato de que eles tendem a ser quantitativamente mais pronunciados. Suspeita clínica de lesão tubular pode ser confirmada através da detecção de antígenos tubulares excretados na urina (por exemplo, glutathione transferase⁶¹, e β_2 -microglobulina⁶²).

PATOLOGIA

Três tipos de alterações tubulares são encontradas em biópsias de transplante; cada uma pode ser encontrada isolada, ou em combinação com as outras.

Vacuolização isométrica do citoplasma das células tubulares

A vacuolização citoplasmática pode ocorrer sem aumento (vacuolização isométrica), ou com aumento do volume celular (vacuolização anisométrica). A vacuolização isométrica é mais frequentemente encontrada nas células dos túbulos proximais e pode desenvolver poucas ou todas as células da seção do perfil tubular. Comumente, grupos de túbulos apresentam este tipo de lesão (Fig. 14.1). Os vacúolos variam em tamanho e são distribuídos irregularmente em localização apical, basal ou frequentemente ambas. O núcleo das células vacuolizadas é, em geral, picnótico e parte da membrana apical pode estar destacada da célula. Células tubulares com vacuolização isométrica podem descamar no lúmen tubular, sendo eliminadas na urina. O exame do sedimento urinário permite a identificação dessas células e, com certas limitações, pode apoiar o diagnóstico clínico de toxicidade tubular. Contudo, nenhum dos dois tipos de vacuolização é específico, ou diagnóstico, de toxicidade devida à ciclosporina.

Microcalcificações

Microcalcificações encontram-se nas células tubulares, na membrana tubular e no interstício adjacente. Uma ou mais células podem demonstrar depósitos de cálcio, os quais comumente têm forma irregular (Fig. 14.2). Os depósitos de cálcio podem ser demonstrados com o uso da coloração de von Kossa.

Megamitocôndria

A megamitocôndria é um tipo de inclusão citoplasmática que reflete dilatação da mitocôndria nas células dos túbulos proximais. Em geral, a megamitocôndria é menor do que o tamanho do núcleo e sua distribuição é irregular; normalmente há uma única megamitocôndria por célula (Fig. 14.1). As megamitocôndrias são estruturas arredondadas ou elípticas que, sob o microscópio eletrônico, demonstram dilatação da organela, perda das cristas, acumulação de substância granular punctiforme e, ocasionalmente, estruturas cristalinas.

As várias alterações morfológicas tubulares que ocorrem como consequência da toxicidade da ciclosporina são comumente encontradas na mesma biópsia⁶³. Substâncias que induzem vacuolização do citoplasma das células tubulares, tais como sucrose⁶⁴, contraste radiológico⁶⁵ e polímeros de carboidratos (Dextran[®]), devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.

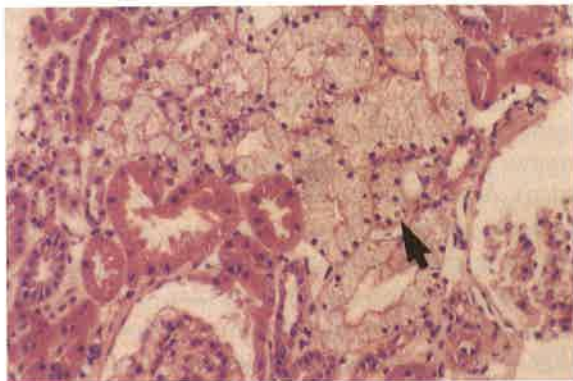


Figura 14.1 – Biópsia de transplante renal; imunossupressão com a ciclosporina. Grupo de túbulos proximais demonstrando vacuolização isométrica envolvendo todas as células do perfil tubular. Note a presença de inclusão citoplasmática (*megamitochondrium*, flecha) em uma das células tubulares. Coloração: hematoxilina e eosina.

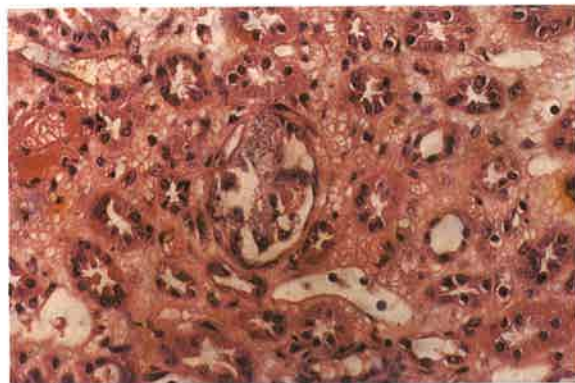


Figura 14.2 – Biópsia de transplante renal; imunossupressão com a ciclosporina. Calcificação de células tubulares. Coloração: hematoxilina e eosina.

PATOGENIA

As lesões tubulares tóxicas, de um modo geral, são manifestações de concentrações elevadas da ciclosporina⁶⁷ e ocorrem rapidamente, dentro de horas ou dias, quando as concentrações basais excedem 200ng/ml⁶³. Tais lesões parecem resultar da ação direta da ciclosporina nas membranas celulares das células epiteliais. Por exemplo: a vacuolização isométrica é devida à dilatação do retículo endoplasmático; megamitocôndrias, a alterações das funções da membrana da organela e microcalcificações, à perda de função e viabilidade celular⁶⁸. Lesões das mitocôndrias resultam em diminuição da fosforilação oxidativa^{69,70}, perda de cálcio da organela e aumento do cálcio intracitoplasmático.

INSUFICIÊNCIA RENAL COM LESÕES VASCULARES E TUBULOINTERSTICIAIS

ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Os pacientes com este tipo de lesão tóxica desenvolvem disfunção renal progressiva, hipertensão, proteinúria, diminuição da filtração glomerular e do fluxo plasmático renal. A concentração da creatinina no plasma é elevada e a resistência vascular, aumentada. Um certo número de pacientes desenvolve achados clínicos e laboratoriais da síndrome hemolítico-urêmica. Além de alterações no sangue periférico, que refletem anemia microangiopática, determinações do fator VIII e anti-trombina III oferecem dados que permitem caracterizar a lesão vascular⁷¹. Testes de agregação de

plaquetas revelam, em certos pacientes, estado de hiperagregabilidade⁷². Se concentrações tóxicas da ciclosporina persistem por mais de 12 meses, progressão à insuficiência renal crônica ocorre num certo número de pacientes e a perda de função renal é diretamente proporcional à concentração plasmática da ciclosporina⁷³.

PATOLOGIA

Lesões características ocorrem nas arteríolas, glomerulos, túbulos e interstício^{74,75}.

Patologia arteriolar

As arteríolas demonstram três tipos de lesões: trombose, hialinização difusa ou nodular e espessamento mucóide da íntima.

Trombose arteriolar – a lesão inicial provavelmente resulta em necrose de célula endotelial e músculo liso, ou em ambas as células, da arteríola aferente. O citoplasma da célula afetada se torna granular e o núcleo, picnótico. Necroses das células endoteliais acompanham-se de formação de trombo contendo plaquetas e fibrina e o trombo pode ser oclusivo e produzir dilatação da arteríola afetada (Fig. 14.3). Quando a célula muscular lisa é envolvida, as alterações no citoplasma e núcleo são comparáveis àquelas da célula endotelial; subseqüentemente, o conteúdo da célula necrótica é removido e, por certo tempo, a camada média da arteríola dá a impressão de conter espaços vazios.

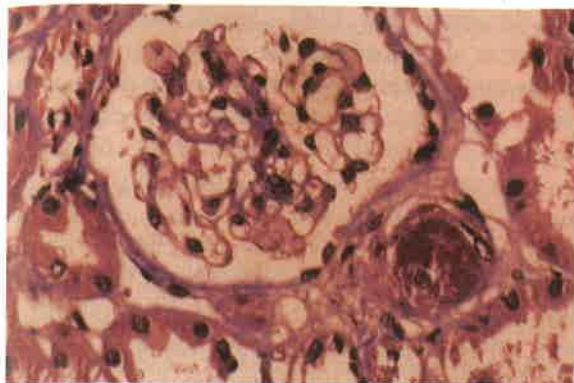


Figura 14.3 – Biópsia de transplante renal; imunossupressão com a ciclosporina. Trombose oclusiva da arteríola aferente. Note dilatação da arteríola. Coloração: fibrina (Lendrum[®]).

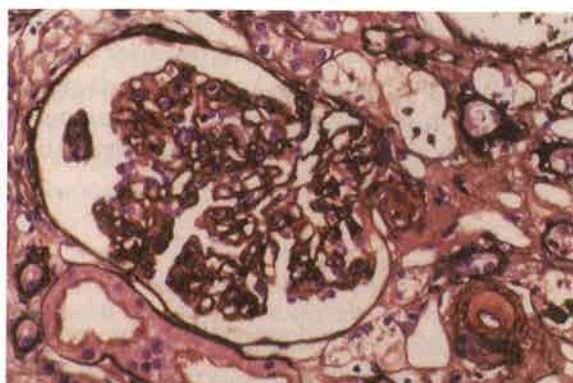


Figura 14.4 – Biópsia de transplante renal; imunossupressão com a ciclosporina. Hialinização arteriolar difusa. Note estenose da arteríola e isquemia glomerular caracterizada por contornos irregulares das alças capilares, diminuição do volume glomerular e do lúmen das alças capilares e aumento da matriz mesangial. Coloração: prata metanamina (Jones[®]).

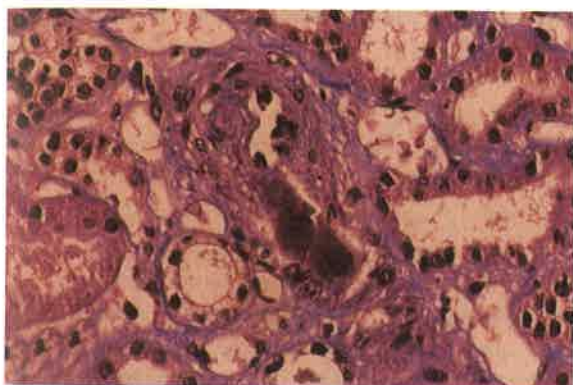


Figura 14.5 – Biópsia renal em recipiente de transplante cardíaco; imunossupressão com a ciclosporina. Hialinização arteriolar nodular. Coloração: fibrina (Lendrum[®]).

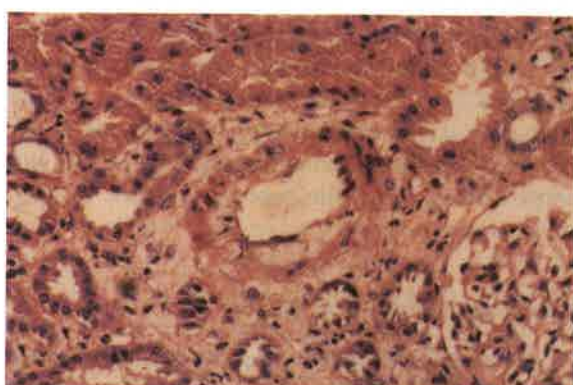


Figura 14.6 – Biópsia de transplante renal; imunossupressão com a ciclosporina. Espessamento mucóide da íntima. Note perda de células musculares e espaços claros preenchidos por substância mucóide na íntima vascular. Coloração: hematoxilina e eosina.

Hialinização arteriolar – nas arteríolas sujeitas a lesões tóxicas, necroses celulares isoladas ou múltiplas se desenvolvem, as células necróticas são substituídas por espaços claros e fluido derivado do plasma, proteínas inclusive, permeia e preenche os espaços vazios. Subseqüentemente, as substâncias do fluido são organizadas produzindo hialinização da parede arteriolar. O processo de hialinização resulta em dois padrões estruturais: *hialinização difusa*, na qual o depósito hialino completamente substitui a camada média da arteríola (Fig. 14.4), e *hialinização nodular*, na qual o depósito hialino é excêntrico em relação ao lúmen vascular e forma um ou vários nódulos (Fig. 14.5). A substância hialina contém fibrina, IgM e várias proteínas do complemento^{63,74}.

Espessamento mucóide da íntima – este tipo de alteração arteriolar é observado menos frequentemente. O espessamento da íntima consiste de substância amorfa, de aspecto mucóide, e sua maior parte contém fragmentos de células musculares necróticas (Fig. 14.6).

A hialinização arteriolar e o espessamento mucóide da íntima causam estenose das arteríolas afetadas e podem, com o avanço da lesão, resultar em oclusão vascular. Contudo, se a ciclosporina é suprimida ou a dose, diminuída, a arteríola é remodelada, isto é, a substância hialina é removida e o lúmen vascular, expandido. Portanto, a hialinização arteriolar é potencialmente reversível. No serviço de transplante renal da Universidade de Cincinnati, entre 164 transplantes renais biopsia-

dos por causa de aumento de, pelo menos, 20% da concentração da creatinina plasmática, achados patológicos atribuíveis à toxicidade da ciclosporina foram encontrados em 80 biópsias de 76 pacientes (46,3%) e lesões arteriolares, em 50 biópsias (30,5%)²⁶.

Patologia glomerular

A lesão mais característica consiste de trombose capilar a qual, freqüentemente, é associada a lesões arteriolares, particularmente trombose arteriolar⁷⁶. Os trombos de plaquetas e fibrina podem ser de tamanho pequeno e de detecção difícil, a não ser que coloração específica para fibrina seja usada rotineiramente. Os trombos podem envolver uma ou várias alças capilares contínuas (Fig. 14.7). Trombose do pólo vascular ou trombose extensiva das alças capilares podem resultar em achados de anemia microangiopática. Tromboses glomerulares resolvem-se com lise do trombo ou cicatrização hialina. Quando as tromboses glomerulares envolvem várias alças capilares adjacentes, lesões cicatrizadas mimetizam aquelas encontradas na glomerulosclerose segmentar⁷⁷. Trombose suboclusiva ou hialinização extensiva da arteríola aferente causam isquemia (ver Fig. 14.4) e colapso glomerular.

Patologia tubulointersticial

As lesões tubulointersticiais consistem de atrofia tubular e fibrose intersticial em faixa. Este tipo de lesão se refere a alterações tais que áreas contendo túbulos e interstício normal se alternam com áreas de atrofia tubular e fibrose intersticial atra-

vés do córtex (Fig. 14.8). De um modo geral, as áreas de atrofia tubular demonstram túbulos de diâmetro reduzido com membranas basais espessadas e redundantes. Nessas áreas, o espaço intersticial é expandido e contém fibras colágenas, matriz extracelular, e células inflamatórias, em geral linfócitos e histiócitos. A fibrose e a atrofia tubular em faixa podem ocorrer associadas a lesões arteriolares e glomerulares na mesma biópsia, ou em biópsias subseqüentes do mesmo transplante⁷⁸. A fibrose e a atrofia tubular em faixa não são achados específicos ou diagnósticos de nefrotoxicidade pela ciclosporina. Dentro de um quadro clínico apropriado, contudo, os achados podem ser relacionados à toxicidade da ciclosporina se a rejeição é excluída e se o infiltrado celular é limitado às áreas de fibrose intersticial.

PATOGENIA

Em relação à hipertensão induzida pela ciclosporina, Sander et al.⁷⁹ propuseram que a hipertensão possa resultar, pelo menos em parte, da ativação neural simpática. Por outro lado, Lee⁸⁰ relacionou a hipertensão aos efeitos da ciclosporina a curto prazo (aumento da síntese e liberação da renina) e a longo prazo (hipertrofia e hiperplasia do aparelho justaglomerular) e alterações no processamento e secreção da renina. Estudos mais recentes usando miócitos vasculares em cultura indicam que a ciclosporina aumenta a produção da endotelina, a qual eleva a concentração do cálcio intracelular, preparando o miócito para uma maior resposta à ação de substâncias pressoras, tais como a angiotensina II⁸¹.

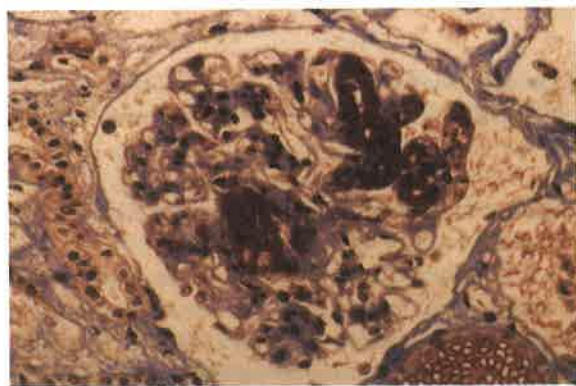


Figura 14.7 – Biópsia de transplante renal; imunossupressão com a ciclosporina. Tromboses de alças capilares. Coloração: fibrina (Lendrum®).

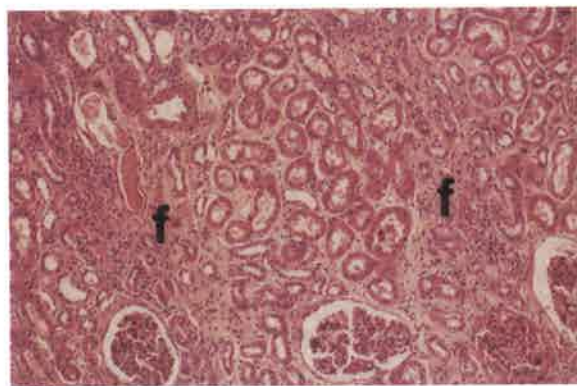


Figura 14.8 – Espécime de nefrectomia parcial em recipiente de transplante cardíaco que desenvolveu carcinoma de células renais; imunossupressão com a ciclosporina. Áreas de atrofia tubular e fibrose em faixa (f) no córtex superficial alternam-se com área de túbulos preservados. Coloração: hematoxilina e eosina.

De um modo geral, há uma correlação entre concentrações tóxicas da ciclosporina e o desenvolvimento de trombose das arteríolas e glomérulos e das lesões tubulointersticiais.

Trombose arteriolar

O processo inicial consiste de lesão primária da célula endotelial ou muscular⁴⁸, a qual é associada a alterações em coagulação, como ocorre em pacientes com a síndrome hemoliticourêmica^{72,82}. Adicionalmente, a produção do fator estimulatório da prostaglandina I₂ é reduzida³⁴, bem como é reduzida a produção da prostaglandina E₂⁸³. Há também aumento da agregabilidade das plaquetas⁷², do fator VIII, e da antitrombina III na circulação^{71,82}.

Hialinização arteriolar

A observação de que o local de vasoconstrição é o mesmo no qual a renina é abundante e também o local onde as arteríolas desenvolvem lesões celulares levou à suspeita de que a célula granular muscular que produz renina é uma célula principalmente vulnerável à ação tóxica da ciclosporina. De acordo com Mason⁴⁶, a ciclosporina provavelmente interage com a célula granular muscular, causando impedimento da liberação dos grânulos da renina, um processo que eventualmente leva à disfunção celular e necrose. Em apoio desta hipótese, Strom et al.⁸⁴ conseguiram estabelecer que, em comparação à imunorreatividade da renina quando o transplante é efetuado, o número de arteríolas com reação imunorreativa positiva diminui em paralelo com o aumento da gravidade das lesões arteriolas hialinas. As alterações moleculares que levam à vacuolização e granularidade citoplasmática das células endoteliais não foram elucidadas, mas provavelmente refletem alterações funcionais das membranas celulares. Hialinização difusa ou nodular provavelmente é um processo passivo através do qual plasma acumulado em espaços deixados por células necróticas é transformado em substância hialina.

Espessamento mucóide da íntima

Esta variante vascular do efeito tóxico da ciclosporina provavelmente representa um tipo de necrose extensiva da média com liberação de material necrótico celular na íntima antes da ocorrência de permeabilização por plasma. A patogenia não foi elucidada.

Alterações glomerulares

Trombose da alças capilares ocorre frequentemente em associação com trombose arteriolar e

provavelmente tem a mesma patogenia (veja acima). A proteinúria é devida a um aumento da pressão hidráulica transglomerular e a um aumento da porosidade do filtro capilar, quer os pacientes estejam recebendo doses baixas ou altas da ciclosporina⁸⁵.

Alterações tubulointersticiais

A base estrutural da atrofia tubular e fibrose intersticial em faixa reside no arranjo peculiar dos capilares peritubulares (*vasa recta spuriae*) e dos segmentos dos néfrons no córtex renal e na suscetibilidade de certos segmentos do néfron a lesões isquêmicas⁸⁰. Após emergir do glomérulo, a arteríola eferente se divide repetidamente em capilares que se anastomosam e nutrem vários segmentos tubulares e os raios medulares. Os raios medulares são invaginações da medula no córtex contendo o túbulo coletor cortical, a alça ascendente de Henle e os segmentos S2 e S3 dos túbulos proximais. Estenose da arteríola aferente ou esclerose glomerular resultam em isquemia dos segmentos do néfron em alta demanda de oxigênio, isto é, os segmentos incluídos nos raios medulares⁸⁶. Em princípio, a atrofia tubular e fibrose intersticial em faixa são secundários a um processo isquêmico decorrente de estenose, ou oclusão vascular; contudo, outras nefrotoxinas, substâncias vasoativas e pró-inflamatórias e fatores de crescimento podem influenciar o processo fibrótico^{80,87-95}. Por exemplo, a ciclosporina estimula a produção sistêmica e local⁹⁰ de renina-angiotensina. A angiotensina II liberada atua nas células intersticiais promovendo:

- a) sua proliferação⁹¹ e aumento de fibrose⁹¹;
- b) aumento da secreção de osteopontina, substância que atrai e ativa macrófagos, os quais liberam vários produtos (enzimas, radicais, tóxicos de oxigênio, fator de crescimento transformador β (TGF- β)⁹³, que promovem lesões celulares, acumulação de matriz extracelular e fibrose^{94,95}. Concomitantemente, a ciclosporina também estimula os fibroblastos corticais, resultando em aumento persistente de RNAm do procolágeno α_1 (I) e fibrose⁸⁹. Dois ou mais dos mecanismos referidos podem operar simultaneamente.

CONCLUSÕES

Os efeitos nefrotóxicos da ciclosporina resultam em insuficiência renal funcional, sem alterações histopatológicas, e insuficiência renal associada a

lesões tubulares e vascular-tubulointerstitial. Embora as lesões histopatológicas não sejam patognômicas, certas lesões são características e, dentro do quadro clínico apropriado, permitem estabelecer o diagnóstico de nefrotoxicidade atribuível à ciclosporina. Tanto as lesões anatômicas quanto as alterações funcionais parecem resultar de concentrações tóxicas da ciclosporina, uma vez que os receptores das ciclofilinas sejam saturados e a ciclosporina em excesso se ligue a membranas celulares resultando em disfunção das membranas. A redução em função renal, de um modo geral, é devida à combinação de vasoconstrição arteriolar e efeitos tóxicos da ciclosporina nas células glomerulares, vasculares e tubulares. Substâncias mediadoras dos efeitos funcionais são, entre outras, a endotelina, as prostaglandinas e as substâncias que promovem agregação de plaquetas e coagulação intravascular.

De um modo geral, quanto maior a concentração plasmática da ciclosporina, tanto maior a possibilidade de que efeitos tóxicos possam ocorrer. Por exemplo, as lesões de células tubulares, endoteliais e músculo liso são relacionadas e proporcionais à dose de ciclosporina. De fato, a agregação de plaquetas, coagulação intravascular e a síndrome hemolítico-urêmica ocorrem, em geral, em pacientes recebendo doses elevadas da ciclosporina.

Embora a nova formulação da ciclosporina (microemulsão oral) ofereça menos variabilidade em concentração efetiva que a ciclosporina usada tradicionalmente, seu uso tem sido associado com alterações gastrintestinais e neuro e nefrotoxicidade durante o período inicial de conversão. Os efeitos tóxicos da ciclosporina são complicados por outros fatores, tais como outras nefrotoxinas, isquemia, infecções e rejeição. De interesse, certas lesões associadas à toxicidade da ciclosporina são potencialmente reversíveis, uma vez que sua dose seja diminuída, a medicação descontinuada, ou substituída com outro agente imunossupressor, por exemplo, FK 506⁹⁶. Devido ao fato de que rejeição é comum quando a ciclosporina é descontinuada, é necessário administrar outros agentes imunossupressores em paralelo com a sua descontinuação. Embora os efeitos tóxicos da ciclosporina possam ser abatidos com controle da dosagem, tais efeitos são prevalentes e uma limitação importante ao uso da ciclosporina a longo prazo. Outros agentes imunossupressores, mais potentes e menos tóxicos que a ciclosporina, existem e estão sendo testados⁹⁷ e, provavelmente, substituirão a ciclosporina como o agente principal de imunossupressão no futuro⁹⁸⁻¹⁰⁰. Mais importante, há informação recente quanto à resposta imune aos antígenos do transplante e é conce-

bível que na próxima década se possa induzir tolerância¹⁰¹ ao enxerto através de substâncias que participam nessa resposta¹⁰², por exemplo, peptídeos derivados das moléculas do complexo maior de histocompatibilidade¹⁰³, ou bloqueio de substâncias co-estimuladoras da resposta imunológica¹⁰⁴.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Canadian Multicentre Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 309:809-815, 1983.
2. MERION RM, WHITE DJG, THIRU S, EVANS DB, CALNE RY: Cyclosporine: five year's experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 310:148-154, 1984.
3. BACH J-F: The new era of immunosuppressive therapy in autoimmune diseases. *Transplant Proc* 23:3319-3321, 1991.
4. BURKE JR JF, PIRSCH JD, RAMOS EL, SALOMON DR, STABLEIN DM, van BUREN DH, WEST JC: Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 331:358-363, 1994.
5. GRAHAM RM: Cyclosporine: mechanisms of action and toxicity. *Cleve Clin J Med* 61:308-313, 1994.
6. PENN I: The changing pattern of posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 23:1101-1103, 1991.
7. FATHMAN CG, MYERS BD: Cyclosporine therapy for autoimmune disease. *N Engl J Med* 326:1693-1694, 1992.
8. GOLDSTEIN DJ, ZUECH N, SHEGAL V, WEINBERG AD, DRUSIN R, COHEN D: Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation. *Transplantation* 63:664-668, 1997.
9. LEWIS RM: Long-term use of cyclosporine A does not adversely impact on clinical outcomes following renal transplantation. *Kidney Int* 48(Suppl 52):S75-S78, 1995.
10. ELLIOT JF, LIN Y, MIZEL SB, BLEACKLEY RC, HARNISH DG, PAETKAU V: Induction of interleukin 2 messenger RNA inhibited by cyclosporin A. *Science* 226:1439-1441, 1984.
11. SALOMON DR: Rationale and mechanisms of immunosuppression. *Kidney Int* 51(Suppl 58):S48-S50, 1997.
12. HANDSCHUMACHER RE, HARDING MW, RICE J, DRUGGE RJ, SPEICHER DW: Cyclophilin: a specific cytosolic binding protein for cyclosporin A. *Science* 226:544-547, 1984.
13. LE HIR M, SU Q, WEBER L, WOERLY G, GRANELLI-PIPERNO A, RYFFEL B: *In situ* detection of cyclosporin A: evidence for nuclear localization of cyclosporine and cyclophilins. *Lab Invest* 73:727-733, 1995.
14. SCHREIBER SL, CRABTREE GR: The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today* 13:136-142, 1992.
15. FRISHBERG Y, MEYERS CM, KELLY CJ: Cyclosporine A regulates T cell-epithelial cell adhesion by altering LFA-1 and ICAM-1 expression. *Kidney Int* 50:45-53, 1996.
16. COMBALBERT J, FABRE I, FABRE G, DALET I, DRREAN-COURT J, CANO JP, MAUREL P: Metabolism of cyclosporin A. IV. Purification and identification of the rifampicin-inducible human liver cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) as a product of P450IIIa gene subfamily. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 17:197-207, 1989.
17. AOYAMA T, YAMANO S, WAXMAN DJ, LAPENSON DP, MEYER UA, FICHER V, TYNDALE R, INABA T, KALOW W, GELBOIN HV, GONZALES FJ: Cytochrome P-450 hPCN3, a novel cytochrome P-450 IIIa gene product that is differentially expressed in adult human liver. cDNA and deduced amino acid sequence and distinct specificities of cDNA-expressed hPCN1 and hPCN3 for the metabolism of steroid hormones and cyclosporine. *J Biol Chem* 264:10388-10395, 1989.

18. CHRISTIANS U, SEWING K-F: Alternative cyclosporine metabolic pathways and toxicity. *Clin Biochem* 28:547-559, 1995.
19. RYFFEL B, FOXWELL BM, MIHATSCH MJ, DONATSCH P, MAURER G: Biologic significance of cyclosporine metabolites. *Transplant Proc* 20(Suppl 2):575-584, 1988.
20. JOHNSTON A, HOLT DW: External quality assessment scheme for cyclosporin in body fluids. *Scand J Clin Lab Invest* 53(Suppl 212):48-53, 1993.
21. QUESNIAUX V, TEES R, SCHREIER MH, MAURER G, van REGENMORTEL MH: Potential of monoclonal antibodies to improve therapeutic monitoring of cyclosporine. *Clin Chem* 33:32-37, 1987.
22. SHAW LM, BOWERS LD: Cyclosporin, in *Reference Laboratory Medicine: A Scientific and Managerial Infobase*, edited by Pesce AJ, Kaplan LA, Cincinnati, Pesce Kaplan Publishers, Inc., 1997.
23. LEMAIRE M, MAURER G, WOOD AJ: Cyclosporin. Pharmacokinetics and metabolism. *Progr Allergy* 38:93-107, 1986.
24. MIHATSCH MJ, RYFFEL B, GUDAT F, THIEL G: Cyclosporine Nephropathy, in *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations*. (2nd ed), edited by Tisher CC, Brenner BM. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1994, pp 1641-1681.
25. HELDERMAN JH, van BUREN DH, AMEND WJC Jr, PIRSCH JD: Chronic immunosuppression of the renal transplant patient. *J Am Soc Nephrol* 4(Suppl 8):S2-S9, 1994.
26. PEDDI VR, HARIHARAN S, SCHROEDER TJ, SMITH R, CAVALLO T, M ROY FIRST: Cyclosporine nephrotoxicity in renal transplant recipients. Correlation with histopathology (abstract). *J Am Soc Nephrol* 7:1938, 1996.
27. KAHAN BD, WELSH M, SCHOENBERG L, RUTZKY LP, KATZ SM, URBAUER DL, van BUREN CT: Variable oral absorption of cyclosporine. A biopharmaceutical risk factor for chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 62:599-606, 1996.
28. COCKBURN I: Cyclosporine A: a clinical evaluation of drug interactions. *Transplant Proc* 18(Suppl 5):50-55, 1986.
29. COCKBURN IT, KRUPP P: An appraisal of drug interactions with Sandimmun. *Transplant Proc* 21:3845-3850, 1989.
30. MAYER RD, BERMAN S, COCKETT ATK, MAINES MD: Differential effects of cyclosporin on hepatic and renal heme, cytochrome P-450 and drug metabolism. Possible role in nephrotoxicity of the drug. *Biochem Pharmacol* 38:1001-1007, 1989.
31. ISOGAI M, SHIMAD M, KAMATAKI T, IMAOKA S, FUNAE Y: Changes in the amounts of cytochromes P450 in rat hepatic microsomes produced by cyclosporin A. *Xenobiotica* 23:799-807, 1993.
32. YOSHIMURA R, YOSHIMURA N, KUSUNOSE E, MATSUI S, HAMASHIMA T, KISHIMOTO T, OKA T, KUSUNOSE M, MAEKAWA M: Role of kidney microsomal cytochrome P-450 in cyclosporin induced nephropathy. *Transplant Proc* 21:934-936, 1989.
33. RADEKE HH, CHRISTIANS U, BLECK JS, SEWING K-F, RESCH K: Additive and synergistic effects of cyclosporine metabolites on glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 39:1255-1266, 1991.
34. LEITHNER C, SINZINGER H, POHANKA E, SCHWARZ M, KRETZSCHMER G, SYRÉ G: Occurrence of hemolytic uremic syndrome under cyclosporine treatment: accident or possible side effect mediated by a lack of prostacyclin-stimulating plasma factor? *Transplant Proc* 15(Suppl 1):2787-2789, 1983.
35. KON V, SUGIURA M, INAGAMI T, HARVIE BR, ICHIKAWA I, HOOVER RL: Role of endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction. *Kidney Int* 37:1487-1491, 1990.
36. BUNCHMAN TE, BROOKSHIRE CA: Cyclosporine-induced synthesis of endothelin by cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 88:310-314, 1991.
37. AWAZU M, SUGIURA M, INAGAMI T, ICHIKAWA I, KON V: Cyclosporine promotes glomerular endothelin binding *in vivo*. *J Am Soc Nephrol* 1:1253-1258, 1991.
38. IWASAKI S, HOMMA T, KON V: Site specific regulation in the kidney of endothelin and its receptor subtypes by cyclosporine. *Kidney Int* 45:592-597, 1994.
39. LIM KK, SU WPD, SCHROETER AL, SABERS CJ, ABRAHAM RT, PITTELKOW MR: Cyclosporine in the treatment of dermatologic disease: an update. *Mayo Clin Proc* 71:1182-1191, 1996.
40. EDWARDS LL, WSZOLEK ZK, NORMAND MM: Neurophysiologic evaluation of cyclosporine toxicity associated with bone marrow transplantation. *Acta Neurol Scand* 92:423-429, 1995.
41. McDONALD JW, GOLDBERG MP, GWAG BJ, CHI SI, CHOI DW: Cyclosporine induces neuronal apoptosis and selective oligodendrocyte death in cortical cultures. *Ann Neurol* 40:750-758, 1996.
42. KRUPP P, MONKA C: Side-effect profile of cyclosporine A in patients treated for psoriasis. *Br J Dermatol* 122(Suppl 36):47-56, 1990.
43. PENN I: The price of immunotherapy. *Curr Probl Surg* 18:681-751, 1981.
44. CALNE RY, WHITE DJG, THIRU S, EVANS DB, McMASTER P, DUNN DC, CARDOCK GN, PENTLOW BB, ROLLES K: Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 2:1323-1327, 1978.
45. KYO M, GUDAT F, DALQUEN P, HUSER B, THIEL G, FUJIMOTO N, ICHIKAWA Y, FUKUNISHI T, NAGANO S, MIHATSCH MJ: Early diagnosis of kidney transplant rejection and cyclosporin nephrotoxicity by urine cytology. *Transpl Int* 5(Suppl 1):S13-S16, 1992.
46. MASON J: The pathophysiology of Sandimmune (cyclosporine) in man and animals. *Pediatr Nephrol* 4:686-704, 1990.
47. REMUZZI G, PERICO N: Cyclosporine-induced renal dysfunction in experimental animals and humans. *Kidney Int* 48(Suppl 52):S70-S74, 1995.
48. ZOJA C, FURCI L, GHILARDI F, ZILIO P, BENIGNI A, REMUZZI G: Cyclosporin-induced endothelial cell injury. *Lab Invest* 55:455-462, 1986.
49. RYFFEL B, SIEGL H, PETRIC R, MULLER AM, HAUSER R, MIHATSCH MJ: Nephrotoxicity of cyclosporine in spontaneously hypertensive rats: effects on blood pressure and vascular lesions. *Clin Nephrol* 25(Suppl 1):S193-S198, 1986.
50. DAVIS LS, HALEEN SJ, DOHERTY AM, CODY WL, KEISER JA: Effects of selective endothelin antagonists on the hemodynamic response to cyclosporin A. *J Am Soc Nephrol* 4:1448-1454, 1994.
51. CLAVELL AL, BURNETT Jr JC: Physiologic and pathophysiologic roles of endothelin in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3:66-72, 1994.
52. MURRAY BM, PALLER MS, FERRIS TF: Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int* 28:767-774, 1985.
53. WANG C, SALAHUDEEN AK: Cyclosporine nephrotoxicity: an attenuation by an antioxidant-inhibitor of lipid peroxidation *in vitro* and *in vivo*. *Transplantation* 58:940-946, 1994.
54. WANG C, SALAHUDEEN AK: Lipid peroxidation accompanies cyclosporine nephrotoxicity: Effects of vitamin E. *Kidney Int* 47:927-934, 1995.
55. KASKEL F, ARBEIT L, DEVARAJAN P, PARTIN JS, MOORE LC: Effects of chronic cyclosporin treatment (CCT) on renal hemodynamics and sodium (Na) reabsorption (abstract). *Kidney Int* 29:304, 1986.

56. COHEN SL, BONER G, ROSENFELD JB, SHMUELI D, SPERLING O, YUSIN A, TODD-POKROPEK A, SHAPIRA Z: The mechanism of hyperuricaemia in cyclosporine treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* 19:1829-1830, 1987.
57. LIN H-Y, ROCHER LL, McQUILLAN MA, SCHMALTZ S, PALELLA TD, FOX IH: Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 321:287-292, 1989.
58. JUNE CH, THOMPSON CB, KENNEDY MS, NIMS J, THOMAS ED: Profound hypomagnesemia and renal magnesium wasting associated with the use of cyclosporine for marrow transplantation. *Transplantation* 39:620-624, 1985.
59. HALL BM, TILLER DJ, DUGGIN GG, HORVATH JS, FARNSWORTH A, MAY J, JOHNSON JR, SHEIL AGR: Post-transplant acute renal failure in cadaver renal recipients treated with cyclosporine. *Kidney Int* 28:178-186, 1985.
60. BOHLE A, JAHNECKE J, MEYER D, SCHUBERT GE: Morphology of acute renal failure: comparative data from biopsy and autopsy. *Kidney Int* 10(Suppl 6):S9-S16, 1976.
61. BÄCKMAN L, APPELVIST EL, RINGDÉN O, DALLNER G: Glutathione transferase in the urine: A marker for post-transplant tubular lesions. *Kidney Int* 33:571-577, 1988.
62. BERG KJ, FORRE O, BJERKHOEL F, AMUNDSEN E, DJOSELAND O, RUGSTAD HE, WESTRE B: Side effects of cyclosporin A treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Kidney Int* 29:1180-1187, 1986.
63. MIHATSCH MJ, THIEL G, BASLER V, RYFFEL B, LANDMANN J, von OVERBECK J, ZOLLINGER HU: Morphological patterns in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* 17(Suppl 1):101-116, 1985.
64. SCHWARTZ SL, JOHNSON CB: Pinocytosis as the cause of sucrose nephrosis. *Nephron* 8:246-254, 1971.
65. MOREAU JF, DROZ D, SABTO J, JUNGERS P, KLEINKNECHT D, HINGLAIS N, MICHEL JR: Osmotic nephrosis induced by water-soluble triiodinated contrast media in man. A retrospective study of 47 cases. *Radiology* 115:329-336, 1975.
66. DIOMI P, ERICSSON JLE, MATHESON NA, SHEARER JR: Studies on renal tubular morphology and toxicity after large doses of dextran 40 in the rabbit. *Lab Invest* 22:355-360, 1970.
67. BURKE MD, WHITING PH: The role of drug metabolism in cyclosporine A nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 25(Suppl 1):S111-S116, 1986.
68. MILLANE T, WILSON AJ, PATEL MK, JENNISON SH, HOLT DW, MURDAY AJ, CAMM AJ: Mitochondrial calcium deposition in association with cyclosporine therapy and myocardial magnesium depletion: a serial histologic study in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 13:473-480, 1994.
69. STRZELECKI T, KUMAR S, KHAULI R, MENON M: Impairment by cyclosporine of membrane-mediated functions in kidney mitochondria. *Kidney Int* 34:234-240, 1988.
70. BERTY RM, ADLER S: *In vivo* and *in vitro* rat model for cyclosporine-induced proximal tubular toxicity. *J Lab Clin Med* 118:17-25, 1991.
71. BROWN Z, NEILD GH, WILLOUGHBY JJ, SOMIA NV, CAMERON SJ: Increased factor VIII as an index of vascular injury in cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* 42:150-153, 1986.
72. COHEN H, NEILD GH, PATEL R, MACKIE IJ, MACHIN SJ: Evidence for chronic platelet hyperaggregability and *in vivo* activation in cyclosporin-treated renal allograft recipients. *Thromb Res* 49:91-101, 1988.
73. MYERS BD, NEWTON L: Cyclosporine-induced chronic nephropathy: an obliterative microvascular renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2(Suppl 1):S45-S52, 1991.
74. MIHATSCH MJ, THIEL G, SPICHTIN HP, OBERHOLZER M, BRUNNER FP, HARDER F, OLIVIERI V, BREMER R, RYFFEL B, STÖCKLIN E, TORHORST J, GUDAT F, ZOLLINGER HU, LORTSCHER R: Morphological findings in kidney transplants after treatment with cyclosporine. *Transplant Proc* 15(Suppl 1):2821-2835, 1983.
75. MYERS BD, SIBLEY R, NEWTON L, TOMLANOVICH SJ, BOSHOSKOS C, STINSON E, LUETSCHER JA, WHITNEY DJ, KRASNY D, COPLON NS, PERLROTH MG: The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 33:590-600, 1988.
76. FIRST MR, SMITH RD, WEISS MA, SCHROEDER TJ, KANT KS, MUNDA R, STEPHENS GW, PENN I, ALEXANDER JW: Cyclosporine-associated glomerular and arteriolar thrombosis following renal transplantation. *Transplant Proc* 21:1567-1570, 1989.
77. PERICO N, DETCHEVA A, KHALIL EI, REMUZZI G: Cyclosporine induces glomerulosclerosis: three-dimensional definition of the lesions in a rat model of renal transplant. *Kidney Int* 49:1283-1288, 1996.
78. CAVALLO T, FIRST MR: "Recurrence" of cyclosporine nephropathy in a heart transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 28:466-468, 1996.
79. SANDER M, LYSON T, THOMAS GD, VICTOR RG: Sympathetic neural mechanisms of cyclosporine-induced hypertension. *Am J Hypertens* 9(11):1215-1388, 1996.
80. LEE DBN: Cyclosporine and the renin-angiotensin axis. *Kidney Int* 52:248-260, 1997.
81. MEYER-LEHNERT H, BOKEMEYER D, FRIEDRICHS U, BÄCKER A, KRAMER HJ: Cellular mechanisms of cyclosporine A-associated side-effects: role of endothelin. *Kidney Int* 52(Suppl 61):S27-S31, 1997.
82. VANRENTERGHEM Y, ROELS L, LERUT T, GRUWEZ J, MICHELSSEN P, GRESELE P, DECKMYN H, COLUCCI M, ARNOUT J, VERMYLEN J: Thromboembolic complications and haemostatic changes in cyclosporin-treated cadaveric kidney allograft recipients. *Lancet* 1:999-1002, 1985.
83. STAHL RAK, KUDELKA S: Chronic cyclosporine A treatment reduces prostaglandin E2 formation in isolated glomeruli and papilla of rat kidneys. *Clin Nephrol* 25(Suppl 1):S78-S82, 1986.
84. STROM EH, EPPER R, MIHATSCH MJ: Cyclosporin-associated arteriopathy: the renin producing vascular smooth muscle cells are more sensitive to cyclosporin toxicity. *Clin Nephrol* 43:226-231, 1995.
85. MYERS BD, NEWTON L, BOSHOSKOS C, MACOVIK JA, FRIST WH, DERBY GC, PERLROTH MG, SIBLEY RK: Chronic injury of human renal microvessels with low-dose cyclosporine therapy. *Transplantation* 46:694-703, 1988.
86. ROSEN S, BREZIS M, STILLMAN I: The pathology of nephrotoxic injury: a reappraisal. *Miner Electrolyte Metab* 20:174-180, 1994.
87. MIHATSCH MJ, STEINER K, ABEYWICKRAMA KH, LANDMANN J, THIEL G: Risk factors for the development of chronic cyclosporine-nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 29:165-175, 1988.
88. MIHATSCH MJ, THIEL G, RYFFEL B: Renal side-effects of cyclosporin A with special reference to autoimmune diseases. *Br J Dermatol* 122(Suppl 36):101-115, 1990.
89. NAST CC, ADLER SG, ARTISHEVSKY A, KRESSER CT, AHMED K, ANDERSON PS: Cyclosporine induces elevated procollagen α 1(I) mRNA levels in the rat renal cortex. *Kidney Int* 39:631-638, 1991.
90. JOHNSTON CI, FABRIS B, JANDELEIT K: Intrarenal renin-angiotensin system in renal physiology and pathophysiology. *Kidney Int* 44(Suppl 42):S59-S63, 1993.
91. WOLF G, NEILSON EG: Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 3:1531-1540, 1993.

92. JOHNSON RJ, ALPERS CE, YOSHIMURA A, LOMBARDI D, PRITZL P, FLOEGE J, SCHWARTZ SM: Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension* 19:464-474, 1992.
93. SHIHAB FS, ANDOH TF, TANNER AM, NOBLE NA, BORDER WA, FRANCESCHINI N, BENNETT WM: Role of transforming growth factor- β 1 in experimental chronic cyclosporine nephropathy. *Kidney Int* 49:1141-1151, 1996.
94. YOUNG BA, BURDMANN EA, JOHNSON RJ, ALPERS CE, GIACHELLI CM, ENG E, ANDOH T, BENNETT WM, COUSER WG: Cellular proliferation and macrophage influx precedes interstitial fibrosis in cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 48:439-448, 1995.
95. GIACHELLI CM, PICHLER R, LOMBARDI D, DENHART DT, ALPERS CE, SCHWARTZ SM, JOHNSON RJ: Osteopontin expression in angiotensin II-induced tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 45:515-524, 1994.
96. HARIHARAN S, MUNDA R, CAVALLO T, DEMMY AM, SCHROEDER TJ, ALEXANDER JW, FIRST MR: Rescue therapy with tacrolimus after combined kidney/pancreas and isolated pancreas transplantation in patients with severe cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* 61:1161-1165, 1996.
97. ANDOINS C, FORNEL D, ANNAT J, DUTARTRE P: Tolerance in a rat cardiac allograft model after short-term treatment with LF 08-0299. Absence of clonal deletion and evidence of CD4+ suppressor cells. *Transplantation* 62:1543-1549, 1996.
98. MORRIS RE: Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. *Kidney Int* 49(Suppl 53):S26-S38, 1996.
99. HALLORAN PF: Immunosuppressive agents in clinical trials in transplantation. *Am J Med Sci* 313:283-288, 1997.
100. PERICO N, IMBERTI O, BONTEMPELLI M, REMUZZI G: Toward novel antirejection strategies: in 101. Chen ZK, Cobbold SP, Waldmann H, Metcalfe S: Amplification of natural regulatory immune mechanisms for transplantation tolerance. *Transplantation* 62:1200-1206, 1996.
101. ARADHYE S, TURKA LA: Will tolerance become a clinical reality? *Am J Med Sci* 313:310-314, 1997.
102. CHEN ZK, COBBOLD SP, WALDMANN H, METCALFE S: Amplification of natural regulatory immune mechanisms for transplantation tolerance. *Transplantation* 62:1200-1206, 1996.
103. SAYEGH MH, KRENSKY AM: Novel immunotherapeutic strategies using MHC derived peptides. *Kidney Int* 49(Suppl 53):S13-S20, 1996.
104. AKALIN E, CHANDRAKER A, RUSSELL ME, TURKA LA, HANCOCK WW, SAYEGH MH: CD28-B7 T cell costimulatory blockade by CTLA4Ig in the rat renal allograft model. Inhibition of cell-mediated and humoral immune responses *in vivo*. *Transplantation* 62:1942-1945, 1996.

IMPACTO DO ABORTO E TOXEMIA GRAVÍDICA NA FUNÇÃO RENAL

Mirian Aparecida Boim
Nestor Schor



FISIOLOGIA DA GRAVIDEZ

A gravidez normal está associada a modificações no organismo materno como um todo e, particularmente, com substanciais alterações fisiológicas da função renal constituindo aspectos importantes do mecanismo adaptativo da gravidez. Dilatação arterial e venosa ocorre no primeiro trimestre resultando em declínio da pressão arterial¹. A vasodilatação intra-renal, a qual pode preceder a vasodilatação periférica², leva ao aumento do fluxo plasmático renal (FPR) e, conseqüentemente, da filtração glomerular. O aumento do ritmo de filtração glomerular (RFG) ocorre nas primeiras semanas de gestação e atinge níveis máximos ao redor da 15^a semana, persistindo até a 36^a semana, quando progressivamente retorna a níveis pré-gestação no final da gravidez²⁻⁴. O fluxo plasmático renal (FPR) também se eleva paralelamente ao RFG e diminui próximo ao parto⁵. O RFG e o FPR aumentam cerca de 50% a 80%, respectivamente, ao longo da gravidez, seguidos por significativa redução no 3^o trimestre (Fig. 15.1). Como conseqüência, ocorre redução na concentração plasmática de uréia e creatinina⁵.

Estudos experimentais mostram que, à semelhança do que ocorre em seres humanos, a filtração glomerular de ratas normotensas encontra-se aproximadamente 30% acima dos valores observados para ratas virgens no 12^o dia de gestação (o período de gestação da rata é de 22 dias)⁷. Adicionalmente, estes estudos permitiram analisar, através de técnicas de micropunção, os determinantes da filtração glomerular e mostraram que o aumento da filtração glomerular dos néfrons corti-

cais era resultado da redução da resistência de ambas arteríolas pré e pós-glomerulares, com conseqüente aumento do fluxo plasmático glomerular. Como a vasodilatação é proporcional entre as duas arteríolas, a pressão intraglomerular não se modifica, não sendo fator determinante do aumento da filtração glomerular. O coeficiente de ultrafiltração glomerular também não se altera durante a gravidez. Assim, o principal mecanismo determinante do aumento da filtração glomerular é o aumento do fluxo plasmático glomerular conseqüente à vasodilatação intrarenal⁸. Vale salientar que a manutenção da pressão intraglomerular durante a gravidez normal é de particular interesse, principalmente pelo fato de que a vasodilatação intra-renal crônica poderia comprometer a estrutura glomerular, em especial quando acompanhada de hipertensão glomerular, provocada por

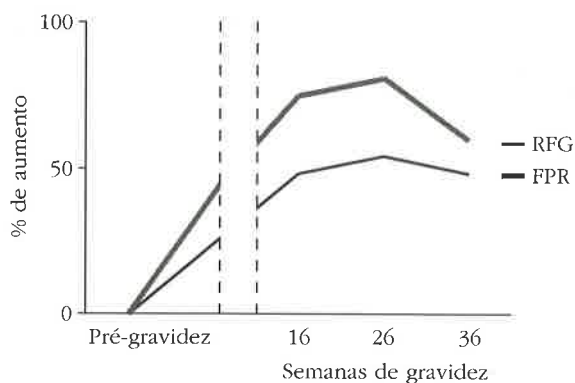


Figura 15.1 – Alterações relativas do ritmo de filtração glomerular (RFG) e fluxo plasmático renal (FPR) durante a gravidez em mulheres normais⁶.

vasodilatação preponderante da arteríola pré-glomerular, como observado em patologias como a nefropatia diabética ou na redução do número de néfrons funcionantes, onde a vasodilatação intrarenal é acompanhada por hipertensão glomerular e conseqüente desenvolvimento de esclerose glomerular.

Sabidamente, a gravidez é acompanhada por drásticas alterações no sistema endócrino materno. Assim, vários hormônios têm sido indicados como possíveis mediadores das alterações hemodinâmicas renais induzidas pela gravidez, incluindo as prostaglandinas e mais recentemente o óxido nítrico (NO)⁹⁻¹¹. A inibição aguda¹² e crônica do NO^{13,14} é capaz de reverter a vasodilatação e hiperfiltração glomerular em ratas. Particularmente a inibição crônica resultou em hipertensão, redução da função renal e dano do endotélio, como observado na pré-eclâmpsia^{13,14}.

HIPERTENSÃO E GRAVIDEZ (PRÉ-ECLÂMPسيا)

Hipertensão associada à gravidez constitui importante causa de morte fetal e materna^{15,16}. Genericamente, a pré-eclâmpsia é definida como uma síndrome multifatorial que se desenvolve após a 20ª semana de gestação, caracterizada por hipertensão e proteinúria¹⁷. Basicamente, a origem desses alterações deve-se a disfunções das células endoteliais^{18,19}. O sistema endotelial saudável é responsável pela manutenção da integridade vascular, previne a adesão plaquetária e influencia o tônus vascular, produzindo diversas substâncias vasoconstritoras (endotelina e angiotensina II) e vasodilatadoras (prostaciclina e óxido nítrico). As células endoteliais danificadas são incapazes de realizar estas funções básicas, levando a um aumento da permeabilidade vascular, trombose e aumento do tônus vascular²⁰. Estas características são encontradas na pré-eclâmpsia, sugerindo uma síndrome materna, cuja origem é uma desordem endotelial. Mais recentemente, várias evidências têm sugerido que esta disfunção endotelial tem origem genética²¹⁻²³.

A gravidez normal manifesta-se com elevados níveis de renina e angiotensina II, porém existe uma substancial resistência aos efeitos pressóricos a vasoconstritores infundidos exogenamente. A paciente pré-eclâmptica, por outro lado, apresenta a vasculatura mais sensível à infusão de angiotensina II, norepinefrina e vasopressina²⁴, o que pode ser, pelo menos em parte, atribuído ao desequilíbrio entre hormônios vasodilatadores e vasoconstritores. Assim, ao contrário do que ocorre durante a gravidez normal (vasodilatação

e expansão do volume extracelular), a pré-eclâmpsia constitui um estado de vasoconstrução, contração do volume extracelular com evidências de coagulação intravascular. Essas alterações hemodinâmicas são conseqüência, como já referido, da disfunção do endotélio vascular. Como resultado, ocorre redução na produção de óxido nítrico e prostaciclina e aumento na síntese de tromboxano. Esse desequilíbrio parece ter papel relevante na patogênese da pré-eclâmpsia e eclâmpsia²⁵. Como conseqüência, a função de vários órgãos pode ser afetada, sendo comum o aparecimento de necrose hepática, necrose subendocárdica, hemorragia, hemólise microangiopática, coagulopatia e insuficiência renal²⁶.

A filtração glomerular diminui na pré-eclâmpsia em cerca de 25%. Uma vez que a hemodinâmica renal aumenta em torno de 30-50% na gravidez normal, o ritmo de filtração glomerular na mulher pré-eclâmptica permanece acima dos valores pré-gravidez. Portanto, a insuficiência renal durante a pré-eclâmpsia pode ocorrer, porém é raramente severa. Entretanto, necrose cortical e tubular aguda relacionada à pré-eclâmpsia pode ser observada especialmente se a coagulopatia estiver presente²⁷.

Proteinúria anormal é característica da pré-eclâmpsia, podendo variar de mínima a severa, e se relaciona com a extensão da lesão renal²⁸, conforme será comentado a seguir. Outras anormalidades freqüentes da pré-eclâmpsia incluem hiperuricemia²⁹ e redução na excreção urinária de sódio, cuja origem não está clara³⁰. O manuseio renal de cálcio também encontra-se alterado³¹. A pré-eclâmpsia é também caracterizada por hipocalciúria, provavelmente devido a um aumento na reabsorção distal de cálcio, uma vez que o nível plasmático de vitamina D está reduzido e o do PTH, aumentado^{32,33}.

Por outro lado, as alterações histológicas constituem fator relevante no efeito da toxemia gravídica sobre o rim. A pré-eclâmpsia geralmente se associa a um espessamento da parede do capilar glomerular devido a depósitos subendoteliais de material fibrinóide, condição também conhecida como *endoteliose glomerular*³⁴. Esta alteração, porém, tende a desaparecer rapidamente após o nascimento³⁵. Adicionalmente, a membrana basal glomerular também apresenta alterações estruturais associadas à pré-eclâmpsia, incluindo a formação de depósitos com interposição mesangial e aumento na produção de componentes da matriz como laminina, colágeno tipo IV e fibronectina³⁶. Além disso, as alterações morfológicas do glomerulo parecem se relacionar à gravidade da proteinúria, mais do que severidade da

doença, uma vez que, segundo Sheehan, mulheres com pré-eclâmpsia fulminante sem proteinúria não apresentavam evidências de lesão glomerular³⁷.

A evolução das alterações hemodinâmicas e principalmente morfológicas do rim observadas durante a pré-eclâmpsia é controversa, principalmente pela dificuldade de acompanhamento a longo prazo e pela ausência de modelos experimentais. Porém, a análise da biópsia renal feita nas primeiras semanas pós-parto mostram que as lesões associadas à pré-eclâmpsia tendem a desaparecer entre a 4ª e 5ª semana³⁸⁻⁴⁰. Apesar da reversibilidade das lesões glomerulares, estas podem se tornar exacerbadas se a hipertensão persistir³⁴. Por outro lado, a natureza benigna da nefropatia pré-eclâmpsica é questionada por alguns autores, os quais reportaram lesões como hialinização lobular, adesão capsular e espessamento persistente da membrana basal^{38,41}. Outros autores descreveram evidências de alterações estruturais e funcionais das artérias interlobares, lobares e arqueadas, três meses após o parto em pacientes que tinham desenvolvido toxemia grave^{42,43}.

DOENÇA RENAL E GRAVIDEZ

De uma maneira geral, a gravidez não constitui fator de deterioração da função renal em mulheres normais, ou mesmo naquelas que tenham doença renal mas com a função preservada (creatinina sérica < 1,4mg/dl)^{44,45}. Porém, a gravidez pode promover alterações adicionais da função renal (estrutural ou hemodinâmica), principalmente quando ocorre superimposição da gravidez a mulheres com moderada a severa insuficiência renal, constituindo uma situação que deve ser acompanhada com cautela⁴⁵. Adicionalmente, algumas patologias renais incluindo nefrite lúpica, nefropatia por IgA, glomerulonefrite mesangio proliferativa e glomeruloesclerose focal, quando associadas à toxemia gravídica podem levar a uma acelerada deterioração da função renal⁴⁶.

ABORTO

O aborto séptico é causa importante de mortalidade materna principalmente nos países subdesenvolvidos ou naqueles onde o aborto legal não é permitido, incluindo o Brasil^{47,48}. Dados recentes da Organização Mundial de Saúde indicam que a principal causa de morte relacionada à gravidez é o aborto induzido de maneira não-segura⁴⁹. Há estimativas de que uma em cada oito mortes (13%) seja devida ao abortamento ilegal. Mais ainda, em alguns países da América Latina,

metade de todas as mortes maternas estão relacionadas ao aborto⁴⁹. Em um grande número de casos, o aborto é seguido de infecção, progredindo para bacteriemia, abscesso pélvico, tromboflebite pélvica, coagulopatia intravascular disseminada, choque séptico, insuficiência renal aguda (IRA) e morte⁵⁰. Apesar da importância deste tipo de insuficiência renal, a fisiopatologia da IRA por aborto séptico é pouco explorada e portanto menos entendida.

Assim, a afirmativa de que a insuficiência renal aguda de origem obstétrica tem se tornado uma complicação rara devido a substancial redução do aborto séptico e a um melhor controle pré-natal⁵¹ é parcialmente correta para os países desenvolvidos, porém a insuficiência renal aguda de origem obstétrica, especialmente aquela relacionada ao aborto, continua a ser causa comum nos países em desenvolvimento. Um estudo publicado recentemente⁵² mostrou que, em 1994, 18% das IRA tratadas em um centro médico do Paquistão eram de origem obstétrica, sendo que as principais causas foram hemorragia pré-parto, hemorragia pós-parto, morte fetal intra-uterina, pré-eclâmpsia e aborto séptico. A recuperação total da função renal ocorreu em 51% das mulheres, 26% evoluíram para insuficiência renal crônica e 23% foram a óbito.

Sabidamente o choque séptico tem efeitos severos sobre o organismo e uma fisiopatologia bastante complexa. A endotoxina bacteriana induz a liberação de uma série de mediadores, incluindo hormônios, citocinas e fatores inflamatórios, desencadeando uma cascata de eventos que levam a disfunção e a falência de múltiplos órgãos. Portanto, a resposta do hospedeiro à endotoxina é que determina a gravidade do choque séptico. Isto é particularmente importante quando a septicemia está associada a gravidez, uma vez que esta é uma situação acompanhada por alterações substanciais em diversos sistemas hormonais, bem como constitui condição de competência imunológica alterada, sendo potencial fator de risco para o desenvolvimento de choque séptico⁵³. As manifestações renais do choque séptico incluem desde proteinúria mínima até a necrose tubular aguda, necrose cortical bilateral⁵⁴, podendo evoluir para insuficiência renal e morte.

A fisiopatologia da IRA por sepsis inclui fatores hemodinâmicos e não-hemodinâmicos. Os fatores hemodinâmicos resultam da vasodilatação periférica e hipotensão com subsequente redução do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular⁵⁵. Adicionalmente, dados experimentais mostram que as alterações na hemodinâmica renal^{56,57} e glomerular⁵⁸ podem ocorrer mesmo na ausên-

cia de hipotensão, provavelmente pelo fato de a endotoxina ser capaz de estimular a liberação de diversas substâncias vasoativas e inflamatórias que podem atuar como mediadores locais das alterações da hemodinâmica intra-renal. Entre as substâncias vasoativas envolvidas na resposta endotóxica destacam-se o sistema renina-angiotensina, endotelina, óxido nítrico, fator ativador das plaquetas (PAF), tromboxano e leucotrienos⁵⁴. Entre as substâncias inflamatórias, destaca-se o fator de necrose tumoral (TNF α), o qual tem sido implicado como um dos principais mediadores inflamatórios do choque séptico⁵⁹. A liberação de TNF α desencadeia, por sua vez, uma cascata de eventos que irão amplificar e perpetuar a resposta hemodinâmica e inflamatória. Alguns exemplos incluem a ativação secundária de outras citocinas pró-inflamatórias (interleucinas: IL-1 e IL-6) e quimiotáticas (IL-8), PAF, metabólitos do ácido aracídico, sistema do complemento e do sistema caliceína-cinina⁶⁰⁻⁶³.

Assim, quando a septicemia e sua complexidade de eventos se associam à gravidez e principalmente ao aborto, as conseqüências são devastadoras para o organismo, com aumento substancial na incidência e severidade da IRA e, portanto, da mortalidade^{53,63-66}. Conforme referido, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta forma da IRA não estão bem esclarecidos, porém alguns estudos utilizando modelos animais têm mostrado que ratas grávidas ou no puerpério são mais sensíveis aos efeitos da endotoxina bacteriana⁶⁷. Entretanto, os maiores efeitos são observados durante o abortamento séptico. Em trabalho experimental, Boim et al.⁶⁸ mostraram que ratas grávidas e principalmente aquelas submetidas ao aborto apresentavam maior sensibilidade aos efeitos da endotoxina de *E. coli*, com alterações mais drásticas sobre os parâmetros da função renal e hemodinâmica glomerular. A infusão de endotoxina produziu redução de 80% no ritmo de filtração glomerular nas ratas com aborto, 65% nas grávidas e 42% nas virgens. A redução da filtração glomerular por néfron (SNGFR) ocorreu por diminuição do fluxo plasmático glomerular e principalmente do coeficiente de filtração glomerular (K_f). Assim, as ratas grávidas e com aborto desenvolveram IRA por sepse mais grave do que as ratas virgens, porém os mecanismos envolvidos nesta maior susceptibilidade ainda não estão esclarecidos.

Por outro lado, o diagnóstico precoce de hemorragia uterina, com prevenção da contração do volume extracelular bem como a possibilidade de tratamento de outras complicações clássicas da

gravidez, como pré-eclâmpsia, pielonefrite aguda e necrose cortical, têm reduzido substancialmente a morbidade e mortalidade materna⁶⁹.

De qualquer forma, a insuficiência renal aguda associada à gravidez é mais freqüente no primeiro e terceiro trimestres, geralmente associada a sangramento, sendo no 1º trimestre devida a abortamento espontâneo ou séptico e, no 3º, associada a complicações, como no descolamento prematuro da placenta ou na pré-eclâmpsia²⁷.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. REDMAN CWG: Hypertension in pregnancy, in: *Medical Disorders in Obstetric Practice*, 3rd ed, edited by Swiet M, Oxford, Blackwell Scientific, 1995, pp 182-225.
2. DAVISON JM: Renal hemodynamics and volume homeostasis in pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 169:15-27, 1984.
3. DAVISON JM, HYTTEN FE: Glomerular filtration during and after pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 81:588-595, 1974.
4. DAVISON JM, NABLE MCB: Serial changes in the 24 hr creatinine clearance during normal menstrual cycles and during the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 88:10-17, 1981.
5. DAVISON JM, DUNLOP W: Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int* 18:152-160, 1980.
6. DAVISON JM. Overview: kidney function in pregnant women. *Am J Kidney Dis* 14:248-252, 1987.
7. BAYLIS C: Glomerular filtration and volume regulation in gravid animal models, in: *Balliere's Clinical Obstetrics and Gynecology*, edited by Lindheimer MD, Davison JM, London, Grune & Stratton, 1987, pp 789-813.
8. BAYLIS C: Renal hemodynamics and volume control during pregnancy in rats. *Semin Nephrol*, 4:208-220, 1984.
9. CONRAD KP, JOFFE GM, KRUSZYNA H, KRUSZYNA R, ROCHELE LG, SMITH RP, CHAVEZ JE, MOSHER MD: Identification of increased nitric oxide during pregnancy in rats. *FASEB J* 7:566-571, 1993.
10. SLADEK SM, MAGNESS RR, CONRAD KP: Nitric oxide and pregnancy. *Am J Physiol* 272:R441-R463, 1997.
11. CONRAD KP, MOSHER MD: Nitric oxide biosynthesis in normal and preeclamptic pregnancy: a preliminary report (abstract). *J Am Soc Nephrol* 6:657, 1995.
12. DANIELSON LA, CONRAD KP: Acute blockade of nitric oxide synthase inhibits renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy in chronically instrumented conscious rats. *J Clin Invest* 96:482-490, 1995.
13. BAYLIS C, MITRUKA B, DENG A: Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest* 90:278-281, 1992.
14. MOLNAR M, HERTELENDY F: N omega-nitro-L-arginine, an inhibitor on nitric oxide synthesis, increases blood pressure in rats and reverses the pregnancy-induced refractoriness to vasopressor agents. *Am J Obstet Gynecol* 166:1560-1567, 1992.
15. Department of Health. Report on confidential inquiries into maternal death in the United Kingdom 1991-1993. *HSMO*, 1996.
16. KAUNITZ AM, HUGHES JM, GRIMES DA, SMITH JC, ROCHAT RW: Causes of maternal mortality in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 163:460-465, 1990.

17. DAVEY DA, MacGILLIVRAY I: The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 158:892-898, 1988.
18. ROBERTS JM, REDMAN CWG: Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 341:1447-1451, 1993.
19. GROOT CJM, TAYLOR RN: New insights into the etiology of pre-eclampsia. *Ann Med* 25:243-249, 1993.
20. FLAVAHAN NA, VANHOUTTE PM: Endothelial cell signaling and endothelial cell dysfunction. *Am J Hypertens* 8:28S-41S, 1995.
21. O'BRIEN WF: Predicting pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 75:445-452, 1990.
22. ARNGRIMSSON R, BJORNSSON S, GEIRSSON RT, BJORNSSON H, WALKER JJ, SNAEDEL G: Genetic and familial predisposition to pre-eclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol* 97:762-769, 1990.
23. FOLGERO T, STORBAKK N, TORBERGSEN T, OIAN P: Mutations in mitochondrial transfer ribonucleic acid genes in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 174:1626-1630, 1996.
24. LINDHEIMER MD, KATZ AI: The kidney and hypertension in pregnancy, in *The Kidney*, 4th ed, edited by Brenner BM, Rector Jr FJ, Philadelphia, WB Saunders, 1991, pp 1551-1595.
25. BERNHEIM J. Hypertension in pregnancy. *Nephron* 76:254-263, 1997.
26. WILLIAMS DJ, SWIET M: The pathophysiology of pre-eclampsia. *Intensive Care Med* 23:620-629, 1997.
27. PERTUISET N, GRUNFELD JP: Acute renal failure in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 8(2):333-351, 1994.
28. FISHER KA, LUGER A, SPARGO BH, LINDHEIMER MD: Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlation and remote prognosis. *Medicine* (Baltimore) 60:267-276, 1981.
29. LINDHEIMER MD, KATZ AI: Renal physiology and disease in pregnancy, in *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 2nd ed. edited by Sekdin DW, Giebisch G, New York, Raven Press, 1992, pp 3371-3431.
30. AUGUST P, LINDHEIMER MD: Pathophysiology of preeclampsia, in: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 2nd ed. edited by Laragh JH, Brenner BM, New York, Raven Press, 1995, pp 2407-2426.
31. TAUFIELD PA, ALES K, RESNICK L: Hypocalcemia in preeclampsia. *N Engl J Med* 316:715-718, 1987.
32. AUGUST P, MARCACCIO B, GERTNER JM, DRUZIN ML, RESNICK LM, LARAGH JH: Abnormal 1,25 dihydroxy vitamin D metabolism in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 4:1295-1299, 1992.
33. SEELY EW, WOOD RJ, BROWN EM, GRAVES SW: Lower serum ionized calcium, and abnormal calciotropic hormone levels in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1436-1440, 1992.
34. GABER LW, SPARGO BH, LINDHEIMER MD: The nephropathy of preeclampsia-eclampsia, in: *Renal Pathology, with Clinical and Functional Correlations*, 2nd ed, edited by Tisher CC, Brenner BM, Philadelphia, JB Lippincott Co, 1994, pp 419-441.
35. PACKHAM DK, MATHEWS D, FAIRLEY KF, WHITWORTH JA, KINCAID-SMITH PS: Morphological analysis of preeclampsia in women biopsied in pregnancy and post partum. *Kidney Int* 34:704-711, 1988.
36. KINCAID-SMITH P: Participation of intravascular coagulation in the pathogenesis of glomerular and vascular lesions. *Kidney Int* 7:242-253, 1975.
37. SHEEHAN HL: Renal morphology in pre-eclampsia. *Kidney Int* 18:241-252, 1980.
38. SHEEHAN HL, LYNCH JB: *Pathology of Toxemia of Pregnancy*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1973.
39. CHESLEY LC: *Hypertensive disorders in pregnancy*, New York, Appleton & Lange, 1978.
40. OE PL, OOMS ECM, UTTENDORFSKY OT, STOLTE LAM, DELDEN L, GRAAFF P: Postpartum resolution of glomerular changes in edema-proteinuria-hypertensive gestosis. *Ren Physiol* 3:375-379, 1980.
41. POLLAK VE, PIRANI CL, KARK RM, MUEHRCKE RC, FREDA VC, NETTLES JB: Reversible glomerular lesions in toxemia of pregnancy. *Lancet* 2:59-62, 1956.
42. ABER GM: Intrarenal vascular lesions associated with preeclampsia. *Nephron* 21:297-309, 1978.
43. RICHARD RB, BOYD WM, ABER GM: Structural and functional changes in the renal circulation after complicated pregnancy. *Nephron* 24:183-192, 1979.
44. KATZ AI, DAVISON JM, HAYSLETT JP, SINGSON E, LINDHEIMER MD: Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney Int* 18:192-206, 1980.
45. JUNGERS P, CHAUVEAU D, CHOUKROUN G, MOYNOT A, SKHIRI H, HOUILLIER P, FORGET D, GRUNFELD JP: Pregnancy in women with impaired renal function. *Clin Nephrol* 47:281-288, 1997.
46. DAVISON JM: Renal disorders in: *High Risk Pregnancy*, edited by Calder AA, Dunlop W, Oxford, Butterworth-Heinemann, 1992, pp 190.
47. LISKIN LS: Maternal morbidity in developing countries: a review and comments. *Int J Gynecol Obstet* 37:77-87, 1992.
48. LAGUARDIA KD, ROTHOLZ MV, BELFORT P: A 10-year review of maternal mortality in a municipal hospital in Rio de Janeiro: a cause of concern. *Obstet Gynecol* 75:27-32, 1990.
49. WORLD HEALTH ORGAN GROUP: Medical Methods for termination of pregnancy. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 871:1-7, 1997.
50. FARO S, PEARLMAN M: Infections and abortion, New York, Elsevier, pp 41-50, 1992.
51. GRUNFELD JP, PERTUISET N: Acute renal failure in pregnancy: 1987. *Am J Kidney Dis* 9:359-362, 1987.
52. NAQVI R, AKHTAR F, AHMED E, SHAIKH R, AHMED Z, NAQVI A, RIZVI A: Acute renal failure of obstetrical origin during 1994 at one center. *Ren Fail* 18:681-683, 1996.
53. PEARLMAN MO, FARO S: Obstetric septic shock: a pathophysiologic basis for management. *Clin Obstet Gynecol* 33:482-492, 1990.
54. GROENEVELD AB: Pathogenesis of acute renal failure during sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 4:47-51, 1994.
55. CENDOROGLU NETO M, PAVÃO DOS SANTOS OF, SCHOR N, BOIM MA: IRA e septicemia, em *Insuficiência Renal Aguda: Fisiopatologia, Clínica e Tratamento*, editado por Schor N, Boim MA, Pavão dos Santos OF, São Paulo, Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 1997, pp163-169.
56. BADR KF, KELLEY VE, RENNKE HG, BRENNER BM: Roles of thromboxane A2 and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. *Kidney Int* 30:474-480, 1986.
57. ZAGER RA, PRIOR RB: Gentamicin and Gram negative bacteremia: a synergism for the development of experimental nephrotoxic acute renal failure. *J Clin Invest* 78:196-204, 1986.
58. LUGON JR, BOIM MA, RAMOS OL, AJZEN H, SCHOR N: Renal function and glomerular hemodynamics in male endotoxemic rats. *Kidney Int* 36:570-575, 1989.
59. MICHIE HR, MANOGUE KR, SPRIGGS DR, REVHAUG A, O'DWYER S, DINARELLO CA, CERAMI A, WOLFF SM, WILMORE DW: Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 318:1481-1486, 1988.
60. CAMUSSI G, TURELLO E, TETTA C, BUSSOLINO F, BAGLIANI C: Tumor necrosis factor induces contraction of mesangial cells and alters their cytoskeletons. *Kidney Int* 38:795-802, 1990.

61. KOHAN DE: Production of endothelin-1 by rat mesangial cells: regulation by tumor necrosis factor. *J Lab Clin Med* 119:477-484, 1992.
62. MARSDEN PA, BRENNER BM: Transcriptional regulation of endothelin-1 gene by TNF α . *Am J Physiol* 262:F854-F861, 1992.
63. PIROTZKY E, DELATTRE RM, HELLEGOUARCH A: Interleukin-6 production by tumor necrosis factor and lipopolysaccharide-stimulated rat renal cells. *Clin Immunol Immunopathol* 56:271-279, 1990.
64. SINGHAL PC, KHER VK, DHALL GI, MEHTA RL, VISWESWARAN RK, NAMPOORY NMR, CHUGH KS: Conservative vs surgical management of septic abortion with renal failure. *Int J Gynaecol Obstet* 20:189-194, 1982.
65. STUBBLEFIELD PG, GRIMES DA. Septic abortion: *N Engl J Med* 331:310-314, 1994.
66. NAQVI R, AKHTAR F, AHMED E, SHAIKH R, AHMED Z, NAQVI A, RIZVI A: Acute renal failure of obstetrical origin during 1994 at one center. *Ren Fail* 18:681-683, 1996.
67. CONGER JD, FALK AS, GUGGENHEIM SJ: Glomerular hemodynamics and morphological changes in the generalized Schwartzman reaction in post partum rats. *J Clin Invest* 67:1334-1346, 1981.
68. BOIM MA, RAMOS OL, AJZEN H, ULMANN A, SCHOR N: Glomerular hemodynamics during abortion induced by RU 486 and sepsis in rats. *Braz J Med Biol Res* 27:1431-1444, 1994.
69. ATALLAH NA, ABDALA S: IRA na gestação, em: *Insuficiência Renal Aguda: Fisiopatologia, Clínica e Tratamento*, editado por Schor N, Boim MA, Pavão dos Santos OF, São Paulo, Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda., 1997 pp 223-226.

PRÉ-ECLÂMPسيا: DA FISIOPATOLOGIA À TERAPÊUTICA

Istênio José Fernandes Pascoal

Luiz Torreão Braz



INTRODUÇÃO

Pré-eclâmpsia é uma doença hipertensiva peculiar à gravidez humana, que ocorre principalmente em primigestas após a 20^a semana de gestação, mais freqüentemente próximo ao termo. Envolve virtualmente cada órgão e sistema do organismo e é a principal causa de morbidade e de mortalidade, tanto materna quanto fetal. Caracteriza-se pelo desenvolvimento gradual de hipertensão, proteinúria, edema generalizado e, às vezes, alterações da coagulação e da função hepática. A superveniência de convulsão define uma forma grave, chamada eclâmpsia. Em mulheres nulíparas, a incidência de pré-eclâmpsia é de aproximadamente 6% nos países desenvolvidos e duas ou três vezes maior em países subdesenvolvidos. Apesar de sua complexidade clínica e natureza potencialmente grave, a pré-eclâmpsia é a forma mais comum de hipertensão "curável" e é inteiramente reversível com a interrupção da gravidez.

A fisiopatologia vascular da pré-eclâmpsia caracteriza-se por integral reversão das alterações fisiológicas próprias da gravidez normal^{1,2}. Por exemplo, mulheres grávidas normalmente experimentam expressiva vasodilatação periférica, tanto que, a despeito de elevação no débito cardíaco, a pressão arterial sistêmica diminui. Na pré-eclâmpsia, ao contrário, observam-se pequenas alterações no débito cardíaco, sendo o aumento na pressão arterial fundamentalmente dependente da elevação na resistência vascular periférica. Além disso, a vasculatura de mulheres grávidas normais é refratária aos efeitos pressores da angiotensina II, enquanto aquela de mulheres

pré-eclâmplicas apresenta aumentada sensibilidade a este peptídeo, mesmo antes das manifestações clínicas².

Embora a causa da pré-eclâmpsia ainda esteja por ser determinada, estudos recentes sugerem que seu caráter multissistêmico pode refletir expressiva disfunção da célula endotelial. Primeiro, existem evidências morfológicas e bioquímicas de que a pré-eclâmpsia é precedida e/ou acompanhada por dano endotelial^{3,4}. Segundo, há observações sugerindo que a vasodilatação habitual da gravidez normal reflete aumento na produção de fatores relaxantes derivados do endotélio (EDRF), principalmente aqueles dependentes do óxido nítrico (ON)⁵⁻⁸. Neste sentido, a inibição da síntese do óxido nítrico provoca hipertensão e proteinúria em ratas grávidas, quando a excreção urinária de nitrato-nitrito, embora diminuída, é ainda igual àquela de animais virgens⁹. Assim, tem sido sugerido que a diminuição na elaboração normal de vasodilatadores endógenos de ação local (primariamente óxido nítrico) é um mecanismo crucial envolvido na patogênese e perpetuação da hipertensão na pré-eclâmpsia.

A presente revisão sumariza a visão atual da fisiopatologia da pré-eclâmpsia, enfatizando o comprometimento da célula endotelial.

GENÉTICA DA PRÉ-ECLÂMPسيا

A susceptibilidade da mulher grávida à pré-eclâmpsia tem um componente genético definido. A incidência em mães, filhas e irmãs é duas a cinco vezes maior do que em sogras, noras e população controle¹⁰. Dois modelos genéticos ade-

quam-se aos dados obtidos dos três maiores estudos: modelo recessivo simples, com os genes agindo na mãe, e um modelo de um gene dominante com 50% de penetrância, novamente agindo na mãe. Há também evidências de um componente genético fetal. Entretanto, a ausência de concordância mostrada por gêmeos monozigotos é melhor explicada por um modelo envolvendo penetrância mais reduzida.

FATORES DE RISCO

A pré-eclâmpsia ocorre mais frequentemente durante a primeira gestação, sendo ocasional seu desenvolvimento em gestações subseqüentes a uma gravidez normal, ou mesmo após um abortamento tardio. Há evidências de que fatores imunológicos relacionados a antígenos do esperma paterno são importantes na gênese da pré-eclâmpsia. Embora primigrávidas jovens apresentem maiores riscos, multigrávidas com um novo parceiro têm alta incidência de pré-eclâmpsia. Por outro lado, a duração da coabitação antes da concepção relaciona-se inversamente com o risco de pré-eclâmpsia, sugerindo que prolongada exposição materna a antígenos do esperma paterno confere proteção¹⁰. Pré-eclâmpsia também está associada com a idade materna, aumentando sua incidência em mulheres acima de 35 anos. Nefropatia, associada ou não a hipertensão crônica, *Diabetes mellitus*, gemelaridade, hidropisia fetal e mola hidatiforme igualmente aumentam os riscos de pré-eclâmpsia. Mulheres fumantes aparentemente têm menor risco de desenvolver pré-eclâmpsia mas, quando a desenvolvem, o prognóstico é pior do que em não-fumantes.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

A hipertensão da pré-eclâmpsia é caracteristicamente lábil e apresenta uma tendência à reversão do ritmo circadiano normal da pressão arterial, ou seja, intensificação dos níveis pressóricos à noite, ao invés da queda noturna habitual¹.

A lesão renal da pré-eclâmpsia pode ser responsável pela aumentada excreção urinária de proteínas, bem como pela diminuição na filtração glomerular e no "clearance" de ácido úrico, o último causando a característica hiperuricemia. Já que o ritmo de filtração glomerular e o "clearance" de ácido úrico aumentam normalmente durante a gravidez, níveis séricos de creatinina e ácido úrico superiores a 0,9 e 5mg/dl, respectivamente, são considerados anormais em mulheres grávidas e requerem avaliação complementar¹¹.

A excreção renal de sódio diminui na pré-eclâmpsia, causando retenção hidrossalina, embora formas graves da doença possam ocorrer na ausência de edema. A maioria do fluido retido localiza-se no espaço intersticial, tal que, mesmo na presença de edema, pacientes pré-eclâmplicas apresentam hemoconcentração por diminuição do volume intravascular. Os níveis de albumina sérica podem ser baixos, não devido à perda renal ou disfunção hepática, mas em decorrência do extravasamento de proteína para o interstício ("capillary leak"). Enquanto a maioria dos casos de edema agudo de pulmão observada em mulheres grávidas hipertensas deve-se à sobrecarga de volume, algumas pré-eclâmplicas apresentam quadro semelhante à síndrome do estresse respiratório agudo, com pressão capilar pulmonar normal ou baixa, intensa diminuição da pressão oncótica plasmática e possível comprometimento da extração de oxigênio, configurando quadro de edema pulmonar primário.

Diminuição do número de plaquetas e dos níveis de antitrombina III podem preceder a expressão clínica da pré-eclâmpsia. Há também sugestões de que elevações súbitas nos níveis de ferro sérico ou carboxi-hemoglobina circulantes possam ajudar na diferenciação entre pré-eclâmpsia e outras formas de hipertensão na gravidez¹².

Pode-se assumir que a pré-eclâmpsia é uma doença generalizada, sendo a hipertensão apenas uma de suas manifestações. Observam-se lesões em vários órgãos, incluindo cérebro, fígado e coração. Há também diminuição na perfusão placentária, o que responde, em parte, pela aumentada incidência de retardo de crescimento intrauterino e de perda fetal. A restrição ao fluxo placentário provavelmente se deve ao estreitamento dos vasos decíduais, por uma lesão específica chamada "aterose". Na gravidez normal, as artérias espiraladas (ramos da artéria uterina) são invadidas pelo trofoblasto, o qual destrói a musculatura, transformando-a em um conduto praticamente sem resistência. Este processo se completa em torno da 20^a-22^a semana de gestação. Alguns autores admitem que uma falha nesta seqüência de eventos, com posterior defeito da conformação estrutural da placenta, contribui criticamente na etiologia e/ou na amplificação das repercussões fetais da pré-eclâmpsia.

O ENDOTÉLIO NA GRAVIDEZ

Devido à ausência de um modelo animal adequado de pré-eclâmpsia e às limitações para se realizar estudos durante a gravidez humana, existe escassez de informações sobre a modulação en-

dotelial da função vascular na pré-eclâmpsia, embora algumas avaliações da habilidade de relaxamento vascular em pacientes com pré-eclâmpsia tenham consistentemente sugerido extensa disfunção endotelial.

O endotélio vascular elabora uma miríade de moléculas vasoativas, que contribuem criticamente para a regulação do tonos, da permeabilidade e da coagulação vasculares, e cujas ações ou concentrações tendem a se alterar em direções opostas durante a gravidez normal ou pré-eclâmpsia. Assim, a produção relativa de vasoconstritores mediados pelo endotélio, tais como endotelina e tromboxano A₂, parece aumentar durante a pré-eclâmpsia, enquanto a de vasodilatadores, como os EDRFs, parece diminuir, ambas comparadas com a gravidez normal, indicando que uma função endotelial alterada pode ser de significativa importância fisiopatológica na pré-eclâmpsia.

As artérias de resistência contribuem de maneira importante *para* e participam ativamente *da* regulação da resistência vascular periférica. Vários estudos têm tentado adquirir uma melhor compreensão dos mecanismos pelos quais fatores intrínsecos e extrínsecos interagem para influenciar seu diâmetro. De um modo geral, estes estudos têm revelado anormalidades funcionais e estruturais de vasos de pacientes hipertensos quando comparados com aqueles de indivíduos normotensos. Mais interessante é que o tratamento

com alguns agentes anti-hipertensivos pode reverter parte destas alterações, embora os mecanismos destas anormalidades não estejam ainda completamente conhecidos.

Em um estudo recente, nós examinamos a modulação endotelial da reatividade microvascular na pré-eclâmpsia¹³. Foram avaliadas a contração (KCl e AVP) e o relaxamento (ACh e BK) de artérias de resistência maternas, dissecadas de espécimens do omento obtidas durante operação cesariana de mulheres com pré-eclâmpsia, postulando que estes vasos exibiriam aumento na contração e diminuição no relaxamento dependente de endotélio. Para comparação, vasos foram também obtidos dos seguintes grupos de pacientes: grávidas normotensas, grávidas com hipertensão crônica ou com hipertensão crônica e pré-eclâmpsia superajuntada, bem como de mulheres não-grávidas em idade reprodutiva.

A reatividade vascular, tomada como máxima contração induzida por KCl ou AVP, foi significativamente maior em vasos de mulheres com pré-eclâmpsia, que também exibiram atividade fásica, oscilatória em resposta a doses intermediárias de AVP (Fig. 16.1). Os vasos de todos os outros grupos apresentaram apenas contrações tônicas, exceto aqueles de grávidas hipertensas crônicas com pré-eclâmpsia superajuntada, que manifestaram o mesmo grau e padrão da atividade fásica vista em vasos de pré-eclâmplicas "puras".

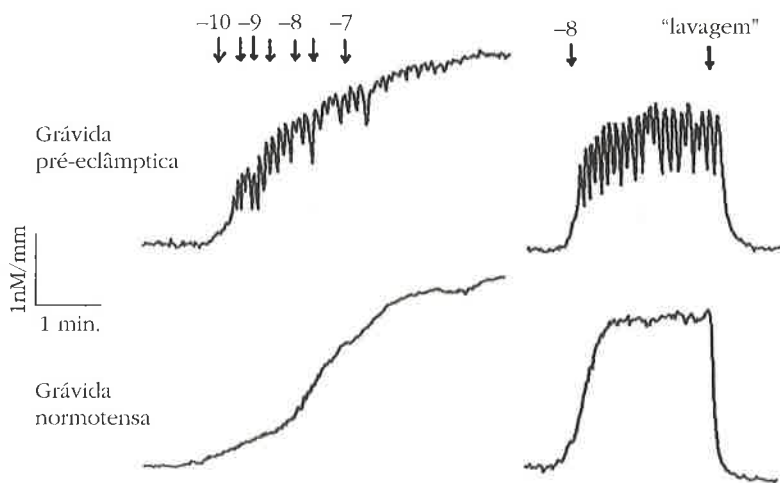


Figura 16.1 – Traçados originais representativos de força *versus* tempo para vasos de uma mulher pré-eclâmptica (painel superior) e de uma grávida normal (painel inferior). As setas denotam a cumulativa adição de AVP. À direita, uma única dose (intermediária de AVP) foi adicionada. Nos vasos da pré-eclâmptica, doses intermediárias de AVP levaram a atividade fásica oscilatória, enquanto apenas respostas tônicas foram observadas em vasos da grávida normal.

As oscilações observadas em vasos de pré-eclâmpticas não foram modificadas com a inibição da síntese de ON, mas foram inteiramente abolidas com a inibição da cicloxigenase (indometacina ou meclofenamato) ou com a remoção mecânica do endotélio (Fig. 16.2). Tanto acetilcolina (ACh) quanto bradicinina (BK) relaxaram vasos de grávidas normotensas, grávidas com hipertensão crônica e de mulheres não-grávidas, de uma maneira

estritamente dependente do endotélio, independente do ON e de produtos da cicloxigenase, mas predominantemente pela participação de canais de potássio, indicando a intermediação de um vasodilatador hiperpolarizante dependente de endotélio¹⁴, em flagrante contraste com observações em modelos animais¹⁵. BK também relaxou vasos de pré-eclâmpticas completamente, mas ACh foi sem efeito neste grupo (Fig. 16.3).

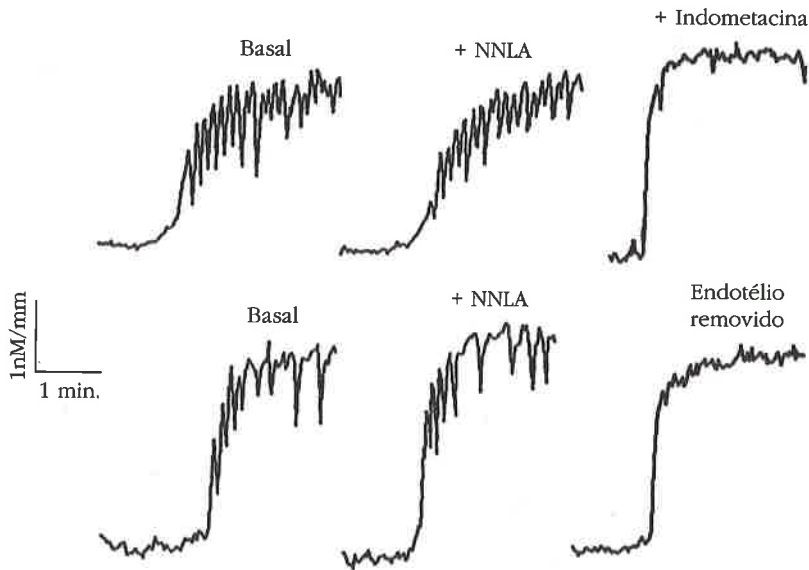


Figura 16.2 – Seis traçados são mostrados para dois vasos de pacientes com pré-eclâmpsia. Os dois traçados à esquerda mostram atividade oscilatória seguindo pré-constricção com uma única dose (intermediária) de AVP. Os dois traçados centrais mostram que o pré-tratamento com L-NNA não alterou as oscilações. O traçado direito superior mostra que o pré-tratamento com INDO aboliu as oscilações, que foram igualmente abolidas com a remoção mecânica do endotélio (traçado direito inferior).

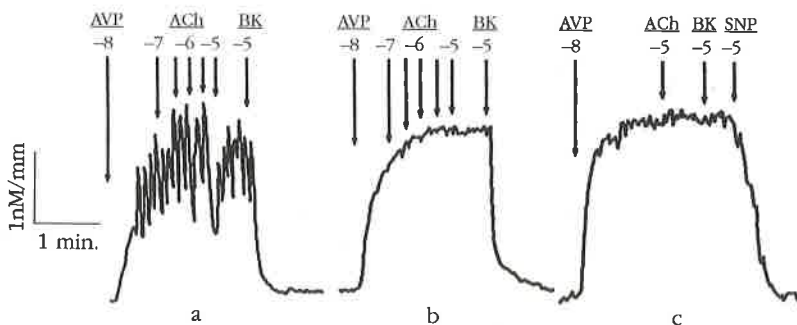


Figura 16.3 – Três traçados são mostrados de um único vaso de uma mulher pré-eclâmptica. Em (a) observa-se a pré-constricção com AVP levando à atividade oscilatória, sem aparente relaxamento após a adição cumulativa de ACh. BK levou ao completo relaxamento e cessação das oscilações. Após a adição de INDO (b), ocorreu a abolição das oscilações, sem modificações no padrão de resposta à ACh e à BK. Após a remoção mecânica do endotélio (c), houve a perda da resposta à BK, com preservação do relaxamento induzido pelo nitroprussiato de sódio (SNP).

Em conjunto, estes dados sugerem defeitos específicos na sinalização endotelial de microvasos de pré-eclâmpcias que, se se manifestarem *in vivo*, poderiam levar à hipertensão e ao vasoespasmismo que caracterizam esta doença¹⁶.

CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

O tratamento definitivo da pré-eclâmpsia consiste de interrupção da gravidez e prevenção das complicações maternas. Se não tratada, a pré-eclâmpsia se associa com maior risco de morte fetal e neonatal e, em pacientes que progridem para pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia (convulsões), pode haver morte materna devido, principalmente, a hemorragia intracerebral.

Hipertensão grave persistente (diastólica acima de 110mmHg), cefaléia, distúrbios visuais, deterioração da função renal e síndrome HELLP são outros sinais de doença grave que requerem a imediata interrupção da gravidez. O manuseio conservador em tais casos pode resultar em sérias complicações maternas.

Em casos menos graves, entretanto, o retardamento do parto pode ser adotado para se obter maior maturidade fetal. Tal conduta deve ser considerada se a pré-eclâmpsia se desenvolve precocemente (antes da 32^a semana) e a hipertensão é discreta/moderada, as funções renal e hepática são estáveis e não há distúrbios da coagulação ou sofrimento fetal.

A abordagem terapêutica consiste de hospitalização com repouso no leito, controle da pressão arterial, profilaxia da convulsão (quando sinais de eclâmpsia iminente estão presentes) e o apropriado término da gestação. A intervenção terapêutica é paliativa e não altera a fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Quando muito, pode retardar sua progressão. Se já houver maturidade pulmonar fetal, a gravidez deve ser interrompida, uma vez que a pré-eclâmpsia é completamente reversível e começa a desaparecer com o parto.

As dificuldades aumentam quando a pré-eclâmpsia se desenvolve antes da maturidade fetal, situação em que é difícil decidir a época adequada do parto. Se o feto for muito prematuro (< 30 semanas), a pressão arterial for apenas moderadamente elevada e não houver outros sinais de gravidade materna, então pode-se tentar retardar o parto.

Deve-se ter em mente, entretanto, que a pré-eclâmpsia não remite espontaneamente e, na maioria dos casos, a doença piora com o tempo. Assim, a monitorização e a vigilância materna e fetal diária são mandatórias. Independentemente da idade gestacional, a interrupção da gestação deve ser considerada na vigência de sofrimento

fetal (incluindo crescimento intra-uterino retardado), ou sinais de risco materno, como hipertensão grave não-controlada, hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia (síndrome HELLP), evidência de deterioração da função renal, distúrbios visuais, dor epigástrica e hiper-reflexia.

TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO

O uso de medicação anti-hipertensiva na pré-eclâmpsia é controverso, devido à constatação de que o fluxo sanguíneo uteroplacentário está diminuído na pré-eclâmpsia e o impacto da diminuição da pressão arterial sobre a perfusão placentária não é ainda muito bem conhecido. Desde que a redução da pressão arterial não interfira na fisiopatologia da pré-eclâmpsia, o tratamento anti-hipertensivo deve ser prescrito visando apenas à proteção materna. Há considerável desacordo sobre que níveis de pressão arterial deveriam ser tratados, mas em geral se inicia a terapêutica anti-hipertensiva quando a pressão arterial diastólica é igual ou superior a 105mmHg (fase V de Korotkoff). Redução excessiva da pressão arterial deve ser evitada, para não comprometer o fluxo sanguíneo uteroplacentário e, assim, predispor a complicações, tais como o descolamento prematuro da placenta.

Quando o parto é iminente, agentes parenterais são práticos e efetivos. A droga de primeira escolha ainda é a hidralazina endovenosa, administrada em dose inicial de 5mg. Doses subsequentes são ditadas pela resposta inicial e usadas a intervalos de 20 minutos. Se um total de 20mg for administrado sem resposta terapêutica satisfatória, outros agentes devem ser considerados.

Labetolol endovenoso tem sido usado com sucesso na gravidez em países onde esta droga é disponível, iniciando-se com doses de 10mg que são repetidas a cada 20 minutos, de acordo com a resposta. Entretanto, a administração endovenosa de labetolol não tem vantagens óbvias sobre hidralazina.

A administração oral de bloqueadores de canais de cálcio tem sido utilizada na pré-eclâmpsia e, embora haja atrativos nesta opção, tais como a eficácia anti-hipertensiva, a facilidade da administração e o rápido início de ação, a experiência na gravidez ainda é limitada.

Uma outra preocupação a respeito destes agentes é relacionada ao uso concomitante de sulfato de magnésio, que freqüentemente é utilizado para prevenir convulsões. O magnésio pode potencializar os efeitos dos bloqueadores de canais de cálcio e causar queda súbita e intensa da pressão arterial. Diazóxido endovenoso, em pe-

quenas doses (30mg) pode ser usado em casos refratários. O uso de diuréticos não é recomendado na pré-eclâmpsia, exceto em raros casos de edema pulmonar, porque pode agravar a isquemia uterina. Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), que podem agravar a isquemia uterina e causar insuficiência renal no feto, assim como nitroprussiato de sódio, que pode causar intoxicação por tiocianeto na mãe e no feto, são contra-indicados durante a gestação.

Quando a decisão for contemporizar, um agente oral é preferível. Deve-se ter em mente que a terapêutica anti-hipertensiva visa, principalmente, ao benefício materno. A vantagem potencial para o feto é que o controle da pressão arterial pode permitir a continuidade da gravidez até um ponto onde haja maior maturidade fetal. A metildopa é considerada por muitos como a melhor opção, em face da ampla experiência com esta droga na literatura. Se ela não for bem tolerada, beta-bloqueadores, alfa-beta-bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio e hidralazina são boas opções aditivas ou alternativas.

TERAPÊUTICA ANTIECLÂMPTICA

Desde que pouco da patogênese da convulsão eclâmptica encontra-se esclarecida, não é surpreendente que a terapêutica para prevenir a primeira convulsão (iminência de eclâmpsia) ou sua recorrência (eclâmpsia estabelecida) tenha se mantido controversa por muitos anos. Críticos do sulfato de magnésio argumentam que, além de cruzar a barreira hematoencefálica muito lentamente, a substância não reverte as anormalidades eletroencefalográficas presentes nestas pacientes. Em grande medida, a defesa do sulfato de magnésio tem sido efetivamente empírica. A preferência por sulfato de magnésio nos Estados Unidos, em contraposição aos agentes anticonvulsivantes convencionais preferidos na Europa, baseava-se nos efeitos observados em várias séries de caso. Um estudo controlado só foi realizado em 1995 (Eclampsia Trial Collaborative Group) e seus resultados revelaram inquestionável superioridade do sulfato de magnésio, que se consolidou com a droga de escolha na prevenção da convulsão eclâmptica¹⁷.

PREVENÇÃO

A descoberta da prevenção da pré-eclâmpsia revolucionaria o acompanhamento pré-natal e salvaria muitas vidas maternas e fetais, principalmente em países subdesenvolvidos, onde as conseqüências da pré-eclâmpsia são devasta-

doras. No passado, a restrição dietética de sal e a administração profilática de diuréticos foram utilizadas com esta finalidade. Entretanto, não há evidências consistentes de que a limitação de sódio dietético modifique a incidência ou intensidade de pré-eclâmpsia e as orientações nutricionais atuais para gestantes recomendam conteúdo normal de sal.

Uma metanálise de estudos randomizados de mais de 7.000 mulheres encontrou semelhante incidência de pré-eclâmpsia entre pacientes que receberam diurético profilático e placebo¹⁸. Na última década, surgiram duas tentativas de prevenir a pré-eclâmpsia: baixa dose de aspirina (60 a 100mg/dia, começando na 12ª semana de gestação) e suplementação dietética de cálcio (aproximadamente 2g/dia) durante a gravidez. A premissa para o benefício da aspirina era de que, nestas doses, a aspirina inibiria a produção de tromboxano mais do que a de prostaciclina, mantendo ou restabelecendo a predominância funcional da prostaciclina, uma prostaglandina vasodilatadora. A despeito de favorável metanálise dos primeiros trabalhos publicados¹⁹, a realização de um grande estudo, envolvendo mais de 9.000 pacientes, não confirmou estes resultados, embora sugerisse a possibilidade de que pacientes com alto risco pudessem eventualmente se beneficiar²⁰. Entretanto, um estudo brasileiro subsequente não demonstrou qualquer benefício profilático da aspirina, mesmo em pacientes consideradas de alto risco para desenvolver pré-eclâmpsia²¹.

Por sua vez, a estratégia de suplementação oral de cálcio baseia-se na observação de que pacientes pré-eclâmplicas são hipocalciúricas²². A hipótese de que baixa ingestão de cálcio na dieta está associada à hipertensão em geral e à pré-eclâmpsia em particular motivou estudos de suplementação oral de cálcio para prevenir pré-eclâmpsia. Uma metanálise²³ destes estudos sugeriu que a suplementação era benéfica, embora houvesse dados conflitantes²⁴. A conclusão recente de um grande estudo, patrocinado pelo National Institute of Health dos Estados Unidos, demonstrou claramente que a suplementação dietética de 2g/dia de cálcio não está indicada, pelo menos para mulheres americanas, se o objetivo for reduzir a incidência de pré-eclâmpsia ou melhorar o bem-estar fetal²⁵.

NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Reconhecido o comprometimento endotelial na gênese e/ou perpetuação da pré-eclâmpsia e a participação funcional dos canais de potássio na

intermediação da resposta vascular à influência vasodilatadora exercida pelo endotélio na microcirculação humana, surge uma extraordinária perspectiva de tratamento e eventual prevenção da pré-eclâmpsia com a utilização de compostos, cuja ação farmacológica primária seja a "abertura de canais de potássio"²⁵. De fato, a recente utilização de moléculas sintéticas (como por exemplo, Cromakalin)® que diretamente abrem alguns canais de potássio, está viabilizando uma nova direção na farmacologia e a busca de "abridores seletivos" de diferentes subtipos de canais de potássio conduzirá a uma abordagem terapêutica mais racional na hipertensão em geral e na pré-eclâmpsia em particular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MANCIA G, FERRARI A, GREGORINI L: Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Clin Res* 53:96-104, 1983.
2. AUGUST P, LINDHEIMER MD: Pathophysiology of preeclampsia, in: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 2nd ed, edited by Laragh JH, Brenner BM, New York, Raven Press Ltd, 1995, pp 2407-2426.
3. POPPAS A, SHROFF SG, KORCARZ CE, HIBBARD JU, BERGER DS, LINDHEIMER MD, LANG RM: Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy: Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation* (in press).
4. ROBERTS JM, TAYLOR RN, GOLDFIEN A: Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens* 4:700-708, 1991.
5. HALLER H, ZIEGLER E-M, HORMUTH V, DRAB M, EICHORN J, NAGY Z, BUSJAHN A, VETTER K, LUFT FC: Endothelial adhesion molecules and leukocyte integrins in preeclamptic patients. *Hypertension* 29(Part 2):291-296, 1997.
6. CONRAD KP, JOFFE GM, KRUSZYNA H, KRUSZINA R, ROCHELLE LG, SMITH RP, CHAVEZ JE, MOSHER MD: Identification of increased nitric oxide biosynthesis during pregnancy in rats. *FASEB J* 7:566-571, 1993.
7. DANIELSEN LA, CONRAD KP: Nitric oxide mediates renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy in chronically instrumented conscious rats. *J Clin Invest* 98:482-490, 1995.
8. WILLIAMS DJ, VALLANCE PJT, NEILD GH, SPENCER JAD, IMMS FJ: Nitric oxide-mediated vasodilation in human pregnancy. *Am J Physiol* 272:H748-H752, 1997.
9. BAYLIS C, ENGELS K: Adverse interactions between pregnancy and a new model of systemic hypertension produced by chronic blockade of endothelial derived relaxing factor in the rat. *Clin Exp Hypertens B* 11:117-129, 1992.
10. FRIEDMAN DF: Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol* 18(4):661-682, 1991.
11. PASCOAL IF, MION Jr D, SABBAGA E: Nefropatia e hipertensão na gravidez, em: *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos*, 3^a ed, Riella MC, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996, pp 382-390.
12. WEINER CP, KWANN HC, XU C, PAUL M, BURMESITER L, HAUCK W: Antitrombina III activity in women with hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 65:301-305, 1985.
13. PASCOAL IF, LINDHEIMER MD, NALBANTIAN-BRANDT C, UMANS JG: Preeclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. *J Clin Invest* 101(2):464-471, 1998.
14. PASCOAL IF, UMANS JGU: Effects of pregnancy on mechanisms of relaxation in human omental microvessels. *Hypertension* 28:183-187, 1996.
15. PASCOAL IF, LINDHEIMER MD, NALBANTIAN-BRANDT C, UMANS JG: Mechanisms of acetylcholine-induced relaxation in mesenteric microvessels from pregnant rats. *Am J Physiol* 269:H1899-H1904, 1995.
16. LAWSON K: Is there a therapeutic future for "potassium channels openers"? *Clin Sci* 91:651-663, 1996.
17. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 345:1455-1463, 1995.
18. COLLINS R, YUSUF S, PETO R: Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *BMJ* 290:17-23, 1985.
19. IMPERIALE TF, PETRULIS AS: A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA* 266:260-264, 1991.
20. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 343:619-629, 1994.
21. ECCPA: randomised trial of low-dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. *Br J Obstet Gynecol* 103:39-47, 1996.
22. TAUFIELD PA, ALES KL, RESNICK LM, DRUZIN ML, GARTNER JM, LARAGH JH: Hipocalciúria in preeclampsia. *N Engl J Med* 316:715-718, 1987.
23. BUCHER HC, GUYATT GH, COOK RJ: Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 275:1113-1117, 1996.
24. ROBERTS JM, D'ABARNO J: Effects of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension. *JAMA* 276:1386-1387, 1996.
25. LEVINE RJ, HAUT JC, CURET LB, SIBAI BM, CATALANO PM, MORRIS CD, DERSIMONIAN R, ESTERLITZ JR, RAYMOND EG, BILD DE, CLEMENTS JD, CUTLER JA: Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 337:69-76, 1997.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA RELACIONADA À GRAVIDEZ: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, CONDUITA E FATORES PROGNÓSTICOS

João Batista Evangelista Júnior



INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) relacionada à gravidez ainda representa importante problema de saúde pública, contribuindo diretamente para a alta taxa de mortalidade materna e fetal nos países com desequilíbrio sócio-econômico e sistema precário de atendimento primário à saúde¹⁻⁴. Esta complicação é atualmente considerada infrequente, na qual a prática de abortos provocados ilegalmente foi eliminada, e existe amplo suporte médico-educacional aos cuidados pré-natais⁵⁻⁷. O reconhecimento precoce dos fatores de risco gestacional e a realização de condutas obstétricas acertadas e em tempo hábil reduziram significativamente o desenvolvimento de complicações hemodinâmicas da gravidez complicada, diminuindo com isso a ocorrência de IRA.

Enquanto nos Estados Unidos e Europa, a incidência de IRA relacionada com gravidez é de 0,01%, com a frequência de 1 caso para cada 20.000 a 30.000 gestações⁵⁻⁷, na Índia e na África do Sul, 10 a 16% de todas as causas de IRA são relacionadas com gestações complicadas^{2,3,8}. Na Romênia, no período de 1966 a 1989, quando o aborto era proibido, de 653 pacientes com IRA em diálise, 131 (20,07%) estavam relacionadas a complicações de abortos provocados. No período de 1990 a 1993 somente três casos (1,52%) foram observados⁹. Em uma maternidade de referência no Nordeste do Brasil, para onde são encaminhadas a maioria das gestações de alto risco, um em cada 1.000 partos desenvolve IRA¹⁰.

Muito embora a IRA relacionada com gestação possa ser considerada um problema que possa ser prevenido com condutas básicas de saúde pública, sua ocorrência ainda persiste, principalmente nos países do Terceiro Mundo. Assim, o entendimento racional das formas de apresentação clínica, etiologia, complicações associadas, tratamento, evolução e fatores que interferem no prognóstico são fundamentais para a redução da mortalidade materno-fetal.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de IRA relacionada à gravidez, muitas vezes, é inicialmente dificultado porque a grávida, além dos riscos da gestação de alto risco, também está exposta às doenças renais observadas na população geral e às causas comuns de IRA.

Grande parte das pacientes chega ao hospital em estado grave, com elevação dos níveis azotados e oligúria, sem que seja possível obter uma história clínica detalhada. Nestes casos, é obrigatório afastar doença renal parenquimatosa prévia, como glomerulopatia primária ou secundária, nefropatia diabética, pielonefrite crônica ou nefrosclerose hipertensiva, já que todas podem agudizar durante a gestação. A recuperação da função renal em presença de hipertensão severa pode não ocorrer¹¹⁻¹⁴. História crônica de edema, abortos de repetição, rins de tamanho reduzido, retinopatia, sintomas sistêmicos e hipertensão de

longa data indicam doença renal anterior à gestação. Além disso, o conceito de azotemia é diferente na grávida, que tem usualmente creatinina sérica abaixo dos níveis considerados normais para a não-grávida. A elevação discreta da uréia e creatinina pode significar grande perda de função renal¹⁵.

O início dos sintomas de doenças glomerulares agudas pode coincidir com a gravidez. Glomerulonefrite aguda pós-infecciosa, nefropatia por IgA, nefrite lúpica ou vasculite sistêmica se apresentarão com sedimento urinário nefrítico, história prévia de infecção piogênica na pele, amígdalas palatinas, ou com envolvimento sistêmico de órgãos vitais. A biópsia renal diagnóstica pode ser necessária se os exames laboratoriais (antiestreptolisina A, ASO; fator antinúcleo, FAN; anticorpo anti-DNA nativo, anti-DNA; anticorpo anticitoplasma neutrofilico, ANCA; dosagem de fatores do complemento, C3 e C4) não forem elucidativos¹⁶⁻²⁰.

A exposição a drogas com nefrotoxicidade direta ou nefrite intersticial aguda pode ser causa da IRA, geralmente secundária a uso indiscriminado de antibióticos ou antiinflamatórios não-hormonais^{21,22}.

Consideramos o diagnóstico de IRA relacionada diretamente com gravidez para pacientes com função renal normal que, durante a gestação ou no período pós-parto, desenvolveram perda abrupta da filtração glomerular acompanhada de retenção de toxinas endógenas e de desequilíbrio hidroeletrólítico e acidobásico.

ADAPTAÇÕES HEMODINÂMICAS DURANTE A GRAVIDEZ

Na gravidez normal acontecem adaptações hemodinâmicas sistêmicas que devem ser levadas em conta na interpretação de achados clínicos e laboratoriais. O débito cardíaco aumenta em aproximadamente 30 a 50% acima dos níveis basais, com incremento da retenção de sódio e água, aumentando o volume circulante. Apesar da retenção de sódio, observa-se hiponatremia assintomática pela adaptação à nova osmolaridade do líquido extracelular^{23,24}. A resistência periférica está diminuída, fazendo com que a pressão arterial no segundo trimestre da gestação esteja aproximadamente 10 a 15mmHg menor que os níveis pré-gestacionais. O relaxamento da musculatura lisa parece também ser responsável pela dilatação ureteral vista normalmente na gravidez e que deve ser interpretada com cuidado na suspeita de obstrução do trato urinário²⁵. A filtração glomerular aumenta no início da gestação, chegando a 40 a 50% acima do normal no final do terceiro trimestre, voltando para níveis basais aproximada-

mente três meses pós-parto^{15,25}. Este aumento da filtração glomerular faz com que a creatinina sérica esteja bem abaixo dos níveis normais para não-grávidas. Uma creatinina de 0,9mg/dl durante a gravidez é considerada alta. A uréia e o ácido úrico também têm níveis séricos reduzidos.

Fisiologicamente, também existe um estado de hipercoagulabilidade crescente até o final do parto, induzido pelo aumento do fibrinogênio, dos fatores VII, VIII, IX, e X, com redução da atividade fibrinolítica devida à maior ação do fator ativador de plasminogênio (da placenta)^{26,27}. Estas adaptações são responsáveis pela maior resistência à perda sangüínea e proteção de hemorragia durante o desprendimento da placenta no parto normal.

FASES DA IRA

A grande maioria das pacientes com pré-eclâmpsia e aquelas que complicam com alterações hemodinâmicas transitórias cursam com discreta elevação da creatinina sérica, que retorna ao nível basal após o parto, ou depois de corrigida a causa da contração de volume. Comportam-se, portanto, como pacientes com insuficiência pré-renal sem maiores conseqüências. No entanto, muitas vezes não é possível o controle da causa em tempo hábil e a isquemia renal mantém-se, levando à "necrose tubular aguda" (NTA). A diferenciação laboratorial, por meio da dosagem do sódio urinário (NaU) e da fração de excreção do sódio (FeNa), entre IRA funcional e NTA pode ser realizada. Na NTA, o NaU é inferior a 30mEq/l e a FeNa, superior a 2. Estes parâmetros são, porém, de pouca utilidade prática, pois ainda não foram bem estudados na pré-eclâmpsia, e a resposta positiva ou negativa à infusão de volume com retorno da creatinina a níveis basais fecha o diagnóstico. No entanto, a persistência da azotemia e de uma FeNa < 1 poderá ser devida à manutenção da isquemia ou à presença de doença renal parenquimatosa concomitante²⁸.

Algumas causas de IRA na gravidez cursam com hipercoagulabilidade e trombogênese associadas à isquemia, podendo envolver a rede vascular glomerular e desenvolver necrose cortical bilateral (NC)^{29,30}.

Uma **fase inicial de instalação** é seguida de elevação dos níveis de uréia e creatinina com oligúria (diurese de 24 horas < 400ml). A IRA não-oligúrica é observada em aproximadamente 10 a 15% das pacientes. A anúria é infreqüente, e na sua presença deve-se investigar obstrução do trato urinário e causas que predispõem ao desenvolvimento de necrose cortical. A realização de ultra-

sonografia abdominal, tomografia computadorizada e provas de coagulação sanguínea são fundamentais para o diagnóstico e conduta médica^{27,31,32}.

O período de oligoanúria é variável, podendo ser tão curto como 24 a 48 horas, ou se prolongar por 2 a 3 semanas. Esta variação não tem relação com os achados da histologia renal, que podem ser tanto de NTA isolada (choque, hemorragia, desidratação), como de associação de glomerulopatia (pré-eclâmpsia/eclâmpsia), ou de fenômenos trombóticos (sepse, descolamento prematuro de placenta, síndrome "HELLP", púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-courêmica). Lesões isquêmicas glomerulares observadas na NC são passíveis de reversibilidade parcial ou total^{29,30}.

A severidade dos achados clínicos é variável, segundo a causa e o tempo em que se iniciou o processo. Atualmente, com a disponibilidade do tratamento dialítico e o reconhecimento precoce da IRA, achados de uremia avançada (pericardite, pleurite, coma urêmico, neuropatia periférica, desequilíbrio hormonal, dislipidemia) raramente são observados nestas pacientes, a menos que tenham evoluído sem conduta terapêutica adequada. Por outro lado, dependendo da eficácia do método dialítico, persistem as alterações da coagulação devido ao aumento do tempo de sangramento, a anemia e distúrbios do metabolismo glicoprotéico, agravando estados hipercatabólicos e prolongando a cicatrização tecidual, bem como uma imunossupressão relativa, facilitando infecções³³.

Com a redução da filtração glomerular e alterações no transporte tubular de eletrólitos, uma série de eventos de instalação imediata, secundários ao desequilíbrio hidroeletrólítico e acidobásico requer pronta atenção médica^{34,36}.

Hipo/hipervolemia

Na fase de instalação da IRA as pacientes geralmente se apresentam com diferentes graus de contração de volume, seja por perda de água seja de eletrólitos (desidratação), sangue (hemorragia), vasoplegia (sepse) ou vasoconstrição sistêmica (pré-eclâmpsia). Nestas situações, a reposição de volume deve ser realizada de acordo com as perdas usuais e a diurese de 24 horas, para se evitar os riscos de hipervolemia levando à sobrecarga circulatória. A hipervolemia quase sempre é iatrogênica na tentativa do restabelecimento da diurese com infusão de líquidos.

Hiper/hiponatremia

Hipernatremia pode ser observada na IRA em pacientes severamente depletadas de volume e, mais frequentemente, a hiponatremia dilucional acompanha aquelas com hipervolemia.

Hiperpotassemia

Das alterações eletrolíticas é a que mais requer cuidados na monitorização da paciente oligúrica. Com a redução da filtração glomerular e o transporte inadequado do potássio a nível tubular existe aumento do seu nível sérico, com riscos de arritmia e parada cardíaca. Outros fatores que aumentam a concentração sérica do potássio estão relacionados à ingestão inadvertida, sepse com hipercatabolismo e acidose metabólica concomitante.

Hipocalcemia

As alterações de cálcio e fósforo são mais evidentes na insuficiência renal crônica, em que acarretam a longo prazo repercussões sobre o metabolismo ósseo. Na IRA também tem sido demonstrada a retenção de fosfato com estímulo de paratormônio e hipocalcemia. A hipocalcemia pode ser importante em pacientes sépticas.

Acidose metabólica

Embora alguns casos de IRA em pacientes com sonda nasogástrica em aspiração possam ser acompanhados de alcalose metabólica, a acidose metabólica é a regra. Isto se deve à produção excessiva de ácidos, principalmente em pacientes hipercatabólicos, redução da excreção de ácidos tituláveis e amônia. A acidose metabólica pode agravar a hiperpotassemia e alterar a resposta cardíaca a uma sobrecarga de volume.

Várias das manifestações atribuídas à IRA podem ser na verdade relacionadas à causa desencadeante ou vice-versa. Hipertensão poderá estar relacionada à pré-eclâmpsia ou à hipervolemia em uma paciente oligúrica hiper-hidratada; dispnéia pode ser secundária a infecção pulmonar, síndrome de angústia respiratória na sepse, acidose metabólica grave ou congestão pulmonar; distúrbios neurológicos poderão ser manifestações de encefalopatia hipertensiva, hemorragia subaracnóide, hiponatremia, encefalopatia hepática ou urêmica; sangramentos podem ser causados por acidentes obstétricos, coagulação intravascular disseminada (CID), ou distúrbios da coagulação da uremia; e a anemia poderá ser de origem dilucional, devida à hemorragia e agravar-se com a redução do estímulo à eritropoiese e menor sobrevivência das hemácias, como ocorre na uremia³⁵.

Fase diurética

É iniciada quando o volume urinário das 24 horas é progressivamente restabelecido para níveis normais, podendo por vezes haver poliúria. A creatinina sérica não diminui imediatamente, acompanhando a diurese, podendo persistir por alguns dias os riscos das complicações da uremia e dos distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos.

Recuperação da função renal

Na NTA pós-isquêmica geralmente leva poucos dias depois de iniciada a fase diurética. A recuperação se faz mais lentamente naquelas pacientes que permaneceram em diálise por período prolongado ou usaram drogas nefrotóxicas que contribuem adicionalmente para desenvolvimento de lesão celular³⁷. Na NC a persistência da disfunção renal poderá ser permanente ou haver apenas recuperação parcial^{29,30,38}. Tivemos a oportunidade de acompanhar uma paciente com IRA secundária a pré-eclâmpsia severa e descolamento prematuro de placenta, cuja biópsia renal era compatível com necrose cortical parcial. A paciente permaneceu em programa de hemodiálise por cinco meses, havendo recuperação da função renal lenta e gradativa até a completa normalização do "clearance" de creatinina (103ml/min) em um

ano. Após 10 anos, foi vista com hipertensão arterial grave e proteinúria, creatinina de 5,6mg/dl, evoluindo para níveis que indicaram seu retorno à diálise. Provavelmente a hiperfiltração em nefrons não atingidos pela necrose contribuiu para a recuperação temporária e a perda progressiva da função renal¹⁰.

ETIOLOGIA

A ocorrência de IRA na gravidez segue um comportamento de pico bimodal no primeiro e terceiro trimestres da gestação (Quadro 17.1). Este padrão tem sido alterado em razão da diminuição da frequência de aborto séptico no primeiro trimestre e da persistência de casos de pré-eclâmpsia/eclâmpsia e hemorragia no terceiro trimestre da gestação^{5-7,10,39}.

Quadro 17.1 – Principais causas de IRA na gravidez.

Etiologia	Causas da IRA	Diagnóstico
Hemorragia uterina pré ou pós-parto Hemorragia por aborto Ruptura e laceração uterina Placenta prévia Restos placentários Embolia amniótica Feto morto retido DPP	Hipovolemia/hipotensão arterial Hipovolemia/hipotensão arterial/coagulopatia	História e exame clínico (HC), ultrasonografia abdominal e transvaginal + Cardiocografia + anemia, ↓ fibrinogênio, ↑ AP, ↑ TPT ↓ plaquetas
Hiperêmese gravídica	Desidratação/hipovolemia	História clínica
Sepse Aborto séptico Infecção puerperal Pielonefrite aguda	Vasoplegia/hipotensão arterial/coagulopatia	HC, ↑ leucócitos HC, choque, sangramento transvaginal, ↑ leucócitos, anemia HC HC, Infecção urinária
Pré-eclâmpsia/eclâmpsia "HELLP"	Vasoconstrição sistêmica/coagulopatia	↑ PA > 20ª semana, proteinúria ± convulsões + anemia, hemácias fragmentadas, ↑ TGO, ↑ TGP, ↓ plaquetas
PTT	Trombogênese	IRA < 20ª semana, ± ↑ PA, anemia, hemácias fragmentadas, ↓ plaquetas, alterações neurológicas
IRA pós-parto (SHU)		IRA pós-parto, ↑ PA, febre, hemácias fragmentadas, ↓ plaquetas, ↑ PDF
Esteatose hepática aguda	Vasoconstrição/hipovolemia/coagulopatia	↑ PA no final gestação, ↓ TGO, ↑ TGP ↓ plaquetas, ↑ PDF, ↓ fibrinogênio, ↑ AP ↑ TPT, biópsia hepática, ↓ glicose
IRA obstrutiva Ligação cirúrgica de ureteres Poliidrâmnios em rim único Hematoma pélvico	Obstrução do trato urinário	Anúria total, ultra-sonografia = hidronefrose

"HELLP" (síndrome HELLP) = hemólise, elevação de enzimas hepáticas, plaquetopenia; SHU = síndrome hemoliticourêmica; PTT = púrpura trombocitopênica trombótica; DPP = descolamento prematuro de placenta; AP = atividade de protrombina; TPT = tempo parcial de tromboplastina; PDF = produtos de degradação da fibrina.

INSUFICIÊNCIA RENAL SECUNDÁRIA A HIPOVOLEMIA E DESIDRATAÇÃO

A hemorragia uterina ou desidratação, desencadeadas por problemas obstétricos ou por perda inadvertida de líquidos e eletrólitos, usualmente determinam insuficiência renal pré-renal ou funcional, sendo revertida com a pronta correção da causa da hipovolemia. A NTA se instala se persiste a agressão isquêmica.

A NTA pós-isquêmica deve-se a três mecanismos básicos responsáveis em conjunto ou isoladamente para desenvolvimento e manutenção do processo. A isquemia pode ocasionar lesão celular direta com descolamento das células tubulares da membrana basal, obstruindo os canais coletores, favorecer o fluxo retrógrado de filtrado glomerular por meio de células tubulares, ou desencadear vasoconstrição arteriolar glomerular, levando à redistribuição alterada do fluxo sanguíneo intra-renal⁴⁰⁻⁴². A vasoconstrição é dependente da ação aumentada de substâncias vasoconstritoras (endotelinas – ET) e redução das vasodilatadoras (óxido nítrico – NO) produzidas nas células endoteliais afetadas pela isquemia^{40,42-44}. O uso de antagonistas de ET1 em IRA experimental foi capaz de diminuir a vasoconstrição e a disfunção renal, revertendo a NTA mesmo quando aplicado 24 horas depois do estímulo isquêmico^{45,46}.

A ativação de leucócitos também está implicada atualmente na patogênese da NTA⁴⁷. Leucócitos ativados interagindo com as moléculas de adesão desencadeiam reações inflamatórias no endotélio, liberando vasoconstritores (tromboxano, leucotrienos) e radicais livres de oxigênio, potentes indutores de lesão tecidual^{48,49}. O uso de anticorpos contra ICAM-1 foi capaz de preservar a função renal e diminuir a lesão celular em modelos experimentais de IRA⁵⁰.

Outros distúrbios secundários à isquemia também estão envolvidos na NTA, tais como: aumento do cálcio intracelular, depleção celular de ATP, redução da atividade de transporte iônico celular, edema celular, ativação de proteases, fosfolipases e apoptose que, em última análise, favorecem a morte e descamação celular⁴⁰.

Os eventos hemorrágicos que cursam com IRA no final da gestação e pós-parto são considerados grandes sangramentos. Geralmente são secundários a prenhez ectópica rota, atonia uterina, laceração do canal do parto, inversão uterina, retenção de restos placentários, placenta prévia ou DPP. Na maioria das vezes, são controlados com a reposição da volemia e tratamento obstétrico^{26,27,51}. A evolução da IRA é autolimitada e a indicação de tratamento dialítico está reservada

para aqueles casos com azotemia crescente. Em pacientes com DPP, retenção de restos placentários, feto morto retido, ou com grande destruição tecidual, coagulação vascular disseminada com consumo de fatores de coagulação podem perpetuar a hemorragia e favorecer a formação de trombos na microcirculação renal, levando à necrose cortical bilateral (NC)^{26,27,29,30}. A ocorrência de NC varia de 3 a 6% na população geral acometida de IRA. É mais comum quando relacionada à gestação, sendo em 30 a 50% dos casos secundária a causas obstétricas, principalmente à DPP no final do 3º trimestre, com uma estimativa de um para cada 200 casos^{29,30}. A frequência de NC tem diminuído graças ao diagnóstico e ao tratamento precoces de DPP. A DPP é mais comum em multiparas com idade superior a 37 anos, nas quais a rede vascular glomerular poderia ser mais reativa a fenômenos isquêmicos e lesão endotelial, facilitando a instalação da trombogênese. A DPP também pode complicar doença hipertensiva crônica e pré-eclâmpsia. Encontramos DPP isolada em 8% dos casos de IRA e associada a pré-eclâmpsia em dois casos que não recuperaram a função renal e permaneceram em hemodiálise.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA POR SEPSE

A IRA pós-sepse é secundária principalmente a aborto séptico, pielonefrite aguda e infecção puerperal³⁹. Sua frequência vem diminuindo devido à redução da prática de abortos com uso de substâncias tóxicas, com potencial risco de contaminação bacteriana e laceração uterina. Randree et al. relataram incidência de 29% dos casos de IRA secundários a aborto séptico em 1992, que seria bem menor que os 65% observados em 1978⁸. Em 37 pacientes com IRA relacionada à gravidez avaliadas no período de 1987 a 1990, observamos 19% de casos secundários à sepse, sendo que apenas 2 pacientes foram vítimas de aborto séptico. Os demais foram determinados por infecção puerperal (55%), pielonefrite aguda (29%) e gastroenterite aguda (14%). Apesar de todas necessitarem de tratamento dialítico, apenas uma paciente faleceu. Duas pacientes evoluíram com CID, uma permaneceu em diálise e outra reverteu apenas parcialmente a função renal¹⁰.

Endotoxemia provocada por infecção disseminada por gram-negativos e anaeróbios contribui diretamente para provocar IRA na sepse, seja pela hipotensão sistêmica favorecendo a isquemia renal, seja pela ativação de neutrófilos^{47,52}. Em adição, endotoxinas de bactérias gram-negativas são potentes agentes causadores de lesão endotelial. A produção de NO está diminuída e a sín-

tese do inibidor do fator ativador de plasminogênio tipo I aumentada, facilitando a agregação plaquetária e reduzindo a fibrinólise. Isto propicia a formação de trombos na microvasculatura renal^{53,54}. Desta maneira, a insuficiência renal aguda secundária a sepsé pode apresentar-se com quadro de "necrose tubular aguda" ou necrose cortical^{2,10,29}.

O quadro clínico no aborto séptico é geralmente muito grave, provavelmente devido ao tempo decorrido entre a instalação da infecção e a procura da ajuda médica. A paciente encontra-se extremamente febril ($> 40^{\circ}\text{C}$), com náuseas, vômitos, mialgia, extremidades frias e cianóticas, enchimento capilar retardado, largada, desidratada, pálida, icterica, taquipnéica, hipotensa, podendo apresentar períodos de desorientação mental ou agitação. A história de aborto provocado nem todas as vezes é contada e deve sempre ser aventada esta hipótese diagnóstica em paciente com os sintomas acima e presença de sangramento transvaginal.

Os exames laboratoriais mostram leucocitose acima de $25.000/\text{mm}^3$ com acentuado desvio para a esquerda, anemia e plaquetopenia, geralmente abaixo de $50.000/\text{m}^3$. A dosagem do fibrinogênio pode estar reduzida, assim como poderão estar prolongados o tempo parcial de tromboplastina e de protrombina, que, juntamente com a presença dos produtos de degradação da fibrina na urina, indicam a presença de coagulação vascular disseminada (CID). No início, a uréia e a creatinina podem estar pouco acima da normalidade, porém nos dias seguintes o aumento pode ser 2 a 3 vezes o valor do dia anterior devido ao hipermetabolismo. A hiperpotassemia pode chegar a níveis críticos rapidamente devido à acidose grave e ao hipermetabolismo existente. A acidose metabólica inicialmente é devida ao metabolismo anaeróbico e acidose láctica. A PaCO_2 está baixa, compensando a acidose, e a PO_2 baixa reflete o desequilíbrio entre ventilação e perfusão pulmonar. A albumina rapidamente diminui e a hiperbilirrubinemia pode ser compatível com hemólise³⁹.

A conduta é dirigida para a correção do choque, manutenção dos sinais vitais e uso de antibióticos potentes^{27,39,51}. A evolução destas pacientes pode ser catastrófica, mesmo com uso de antibióticos potentes, que devem cobrir gram-negativos e anaeróbios. A realização de histerectomia para a erradicação do foco infeccioso ainda é matéria controversa^{55,56}. Entretanto, em face da presença de necrose uterina e persistência do quadro séptico, a cirurgia pode ser salvadora^{27,51}. O tratamento dialítico é indicado precocemente devido à acidose grave persistente e ao hipermetabolismo.

Pacientes com pielonefrite aguda raramente cursam com IRA. Em recente revisão de 25 anos, apenas 12 casos são descritos⁵⁷. Infecções de repetição são um fator predisponente, porém, rim único, uso de antiinflamatórios concomitantes, necrose de papila, alcoolismo e gravidez contribuem para o desenvolvimento de IRA^{57,58}. A grávida é mais suscetível ao desenvolvimento de pielonefrite aguda, provavelmente devido à hipotonia ureteral fisiológica e a um distúrbio na produção de IL-6 e de anticorpos específicos contra *E. coli*⁵⁹. A IRA não é necessariamente secundária a choque séptico, parecendo a formação de microabscessos intra-renais ter influência neste sentido^{57,58}. A evolução na maioria dos casos é satisfatória com o uso de antibioticoterapia por via endovenosa, porém existem casos com persistência de disfunção renal^{60,61}.

PRÉ-ECLÂMPSIA/ECLÂMPSIA/ SÍNDROME DE "HELLP"

A pré-eclâmpsia é hoje considerada como uma síndrome clínica de etiologia não definida, que se manifesta com hipertensão arterial após a 20ª semana de gestação, acompanhada de edema e proteinúria. Pode apresentar-se com convulsões (eclâmpsia), ou síndrome de "HELLP", sua forma mais grave, onde coexistem anemia hemolítica microangiopática, transaminases elevadas e plaquetopenia. Usualmente, acomete primíparas e pacientes com doença vascular prévia secundária a hipertensão ou doença renal parenquimatosa⁶²⁻⁶⁴. Sua incidência varia de 5 a 10% das gestações, sendo a causa mais importante de mortalidade materna e perinatal^{62,65-68}.

A maioria das pacientes com pré-eclâmpsia apresenta apenas disfunção renal transitória, porém suas formas complicadas com instabilidade hemodinâmica, sangramento profuso e CID representam atualmente a causa mais freqüente de IRA na gravidez, sendo responsáveis por mais de 50% dos casos⁶⁹. Sibai et al. relatam 8% dos casos de síndrome de "HELLP" evoluindo com IRA e, destas, 58% eram de pré-eclâmpsia sem doença crônica concomitante. CID esteve presente em 84% delas e diálise foi usada em 31%, três pacientes (13%) foram a óbito³⁸. Redman et al. correlacionam o desenvolvimento de convulsões com gravidade da doença, embora só tenham observado 6% de IRA em pacientes com eclâmpsia⁷⁰.

Em nossa experiência, a pré-eclâmpsia/eclâmpsia esteve relacionada em 68% dos casos de IRA na gestação. Tratava-se de pacientes com idade média de 26 ± 6 anos e idade gestacional de 33 ± 6 semanas. Dos 25 casos, 15 apresenta-

ram convulsões, 9 evoluíram com síndrome de “HELLP”, sendo que em duas delas havia DPP com coagulopatia de consumo associada. Vinte e quatro pacientes apresentaram oligúria e 39% delas necessitaram de tratamento dialítico, com mortalidade de 24%. A alta mortalidade observada pode ser atribuída à associação com infecção em 24% de nossas pacientes, coma com necessidade de assistência ventilatória em 19% delas, choque em 28%, sangramento profuso e CID em 36%¹⁰.

A patogênese da pré-eclâmpsia ainda não é totalmente conhecida, porém acredita-se que a lesão endotelial seja o fator mais importante para o desenvolvimento desta doença. O início do processo provavelmente acontece no trofoblasto. A isquemia placentária devido à não penetração e à dilatação das artérias espiralares funciona como fenômeno que desencadeia a lesão endotelial, favorecendo o aumento da resposta contrátil vascular a substâncias vasopressoras e coagulação intravascular⁷¹.

A alteração do metabolismo das prostaglandinas é um dos mecanismos responsáveis pela hiporreatividade vascular observada na gravidez normal. Isto se deve a um aumento de prostaciclina (vasodilatador) em relação ao tromboxano A₂ (vasoconstritor). Na pré-eclâmpsia, esta razão se inverte, passando a haver dominância de tromboxano A₂^{72,73}. A prostaciclina produzida por células endoteliais normais também participa da inibição fisiológica da agregação plaquetária na circulação uteroplacentária. Ao contrário, o endotélio, quando agredido pela isquemia, fica exposto à agregação de plaquetas, com subsequente liberação de tromboxano A₂ e de outros componentes que estimulam a coagulação⁷⁴.

A ação vasoconstritora também pode estar relacionada ao aumento da produção de endotelina nas células endoteliais de pacientes com pré-eclâmpsia e com não-inibição do seu efeito pela diminuição de óxido nítrico, potente vasodilatador encontrado em níveis elevados na gravidez normal (Fig. 17.1). A redução de óxido nítrico também não inibiria a agregação placentária no leito vascular^{72,74}. A infusão de endotelina em animais causa vasoespasmo, hemólise, disfunção hepática e plaquetopenia, semelhante à síndrome de “HELLP”⁷⁵. Outro fator que contribui para a lesão vascular é a presença de níveis elevados de radicais livres de oxigênio precedendo inclusive os sintomas da doença. Estes produtos são citotóxicos e inibem a produção de prostaciclina e de óxido nítrico. Com base nestes conhecimentos, tem sido indicada a prevenção de pré-eclâmpsia em gestantes de risco usando baixa dose de aspirina (50-100mg/dia)⁷⁶.

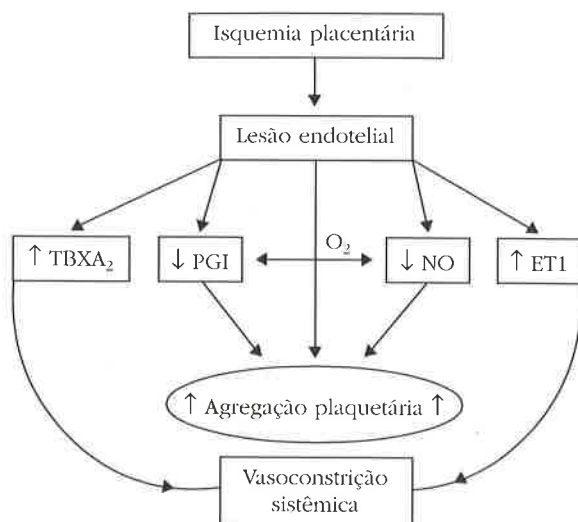


Figura 17.1 – Fatores implicados na patogênese da pré-eclâmpsia. A isquemia placentária lesa o endotélio, que aumenta a liberação de tromboxano A₂ (TBXA₂) e endotelina (ET1). A prostaciclina (PGI) e o óxido nítrico reduzidos não inibem vasoconstrição e facilitam a agregação plaquetária, que também está estimulada pela lesão endotelial devido à presença de radicais livres de oxigênio.

A persistência da vasoconstrição desencadeada provavelmente é responsável pelo desenvolvimento de IRA na pré-eclâmpsia.

As lesões histológicas renais observadas variam de lesão isquêmica tubular, edema de alças glomerulares, microtrombos de distribuição focal até necrose fibrinóide de capilares glomerulares e de paredes de arteríolas, lembrando as alterações vistas na SHU/PTT e CID⁷⁷.

A IRA que acompanha casos complicados de pré-eclâmpsia geralmente surge no final da gestação ou no pós-parto imediato. Geralmente, é precedida pela elevação dos níveis pressóricos, aumento de ácido úrico e sinais de anemia microangiopática ou CID. Entretanto, podem ocorrer casos em que nenhum destes sinais tenha aparecido. Como o único tratamento da pré-eclâmpsia é a retirada da placenta, quanto mais cedo for interrompida a gestação mais chances a paciente tem de não evoluir com complicações fatais. A infusão de plasma fresco (três a quatro unidades/dia) deve ser empregada até a normalização do número de plaquetas. Hematoma subcapsular e ruptura hepática são complicações raras, porém de grande gravidade, exigindo diagnóstico ultra-sonográfico precoce e conduta cirúrgica imediata. O feto apresenta alta mortalidade e grandes riscos de prematuridade^{65,66}.

A disfunção renal pode persistir mesmo após o parto e retorna ao normal após algumas semanas e, somente em casos com CID grave, tem sido

observada recuperação apenas parcial. Não parece haver maiores riscos de recorrência em gestações subseqüentes quando a IRA é secundária à pré-eclâmpsia pura. Entretanto, na pré-eclâmpsia superimposta, a doença crônica, os riscos de perda de função permanente e a recorrência são consideráveis³⁸.

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA (PTT)

A PTT tem várias semelhanças clínico-laboratoriais com as síndromes HELLP e hemoliticourêmica, sendo difícil o diagnóstico diferencial entre estas entidades, principalmente na presença de IRA em pacientes grávidas. Todas cursam com anemia hemolítica microangiopática, evoluem com plaquetopenia e alterações das enzimas hepáticas. Alguns dados são importantes na diferenciação destas síndromes, principalmente porque implicam diretamente o tratamento e a evolução, que cursam caminhos opostos^{64,77}.

A patogenia da PTT é desconhecida, sendo atribuída à presença de um fator que facilita a agregação plaquetária ou a deficiência de algum inibidor deste processo. Com este argumento, procura-se explicar o sucesso da plasmáfêrese no seu tratamento. Produtos de degradação da prostaciclina estão reduzidas e grande quantidade do fator de von Willebrand então presentes na atividade da doença. Estes eventos podem ser secundários a uma lesão endotelial e estimulados pelo hiperestrogenismo visto na gravidez⁷⁸. Diferente da síndrome HELLP, a PTT não é acompanhada de CID⁶⁵.

A IRA que complica a PTT na gravidez ocorre geralmente antes da 24ª semana de gestação, na ausência de hipertensão arterial. A apresentação clínica usual é de anemia hemolítica microangiopática, comprometimento renal e do sistema nervoso. A anemia é grave; a trombocitopenia é importante, levando à formação de petéquias, hemorragia conjuntival, epistaxe e, por vezes, hemorragia cerebral; os distúrbios neurológicos podem ser leves, como cefaléia, distúrbios sensitivos, ou graves, tais como confusão mental e coma; existe hematuria microscópica e, raramente, proteinúria nefrótica. Nem todos os casos evoluem com IRA. Os exames laboratoriais para investigação de CID são negativos^{77,79}.

Diferentes das alterações da pré-eclâmpsia, as anormalidades da PTT não revertem com o parto, e a participação de anormalidades do SNC é fator prognóstico, implicando mortalidade elevada para mãe e feto. A plasmáfêrese tem melhorado a sobrevida e o retorno da função renal destas pacientes⁶⁵.

INSUFICIÊNCIA RENAL PÓS-PARTO – SÍNDROME HEMOLITICOURÊMICA (SHU)

A SHU é uma causa rara de IRA acompanhada de anemia hemolítica microangiopática e plaquetopenia. Na gravidez, acontece sempre depois do parto em 48 horas ou até 10 semanas, sem que nenhum fator de risco para IRA seja identificado⁸⁰. Sua patogênese é semelhante à da PTT e o evento inicial está relacionado com lesão endotelial, agregação plaquetária aumentada e formação de microtrombos na microvasculatura renal. Os glomérulos podem estar ingurgitados de hemácias e haver trombos em alças capilares e necrose fibrinóide⁸¹.

Existe uma forte associação desta doença com recorrência em gestações subseqüentes ou com o uso de contraceptivos orais, mostrando a influência hormonal no seu desenvolvimento e, atualmente, também tem sido atribuído um papel do anticoagulante lúpico na gênese e no prognóstico da SHU/PTT^{64,81-85}. Uma receptora de transplante renal em nosso Serviço, cuja doença primária foi atribuída à SHU, apresentou recidiva de SHU quando grávida 2 anos após transplante. Recuperou parcialmente a função renal com o uso de plasmáfêrese, retornando à diálise 2 anos depois. A biópsia renal evidenciando a recidiva é mostrada na figura 17.2.

O quadro clínico preponderante é de IRA acompanhada de hipertensão e edema. A anúria pode estar presente, sendo constantes a hematuria microscópica e a proteinúria. Em contrapartida, não são observados distúrbios neurológicos. A trombocitopenia não é grave, raramente chegando a níveis abaixo de 100.000/mm³. As enzimas hepáticas podem se elevar discretamente, acompanhadas de hiperbilirrubinemia. O nível de



Figura 17.2 – Recidiva de SHU em rim transplantado. Histologia renal mostrando trombose glomerular, depósitos de fibrina em artéria de pequeno calibre com graus variáveis de necrose tubular (× 100, tricrômico de Masson).

desidrogenase láctica (LDH) tem sido correlacionado com atividade da doença, elevando-se bastante no início (> 1200U/l) e tendendo a se normalizar na estabilização do quadro clínico. As provas de CID não estão alteradas, embora os produtos de degradação da fibrina e o fator de von Willebrand estejam elevados^{69,82}.

A infusão de plasma fresco e a plasmaférese têm interferido no mau prognóstico da SHU pós-parto. A mortalidade materna tem sido de 55%, e a recuperação da função renal, quando ocorre, é geralmente parcial^{80,82}.

ESTEATOSE HEPÁTICA AGUDA DA GRAVIDEZ (EHAG)

A esteatose hepática aguda da gravidez (EHAG) é uma forma grave de complicação do terceiro trimestre da gestação. Sua ocorrência é rara e caracterizada por insuficiência hepática de graus variáveis, CID, alterações do SNC, e IRA em 60% dos casos^{85,86}. Pode estar presente em casos complicados de pré-eclâmpsia em 20 a 50% dos casos, ou surgir sem nenhuma sintomatologia ou hipertensão prévia. O início dos sintomas surge próximo ao final da 35ª semana, em pacientes primíparas ou com gestações gemelares. Os sintomas iniciais podem ser vagos, do tipo mal-estar, náuseas e vômitos, com icterícia progressiva. Dor abdomi-

nal epigástrica ou no hipocôndrio direito, que pode se irradiar para as costas, é um achado comum. A hepatimetria pode mostrar um fígado normal ou pequeno. Os sintomas neurológicos podem estar ausentes e, quando surgem, indicam progressão da gravidade da doença. As pacientes apresentam desde a desorientação mental até coma. Sangramento transvaginal e início de trabalho de parto podem coincidir com o início da instalação da EHAG. Choque hipovolêmico pode acontecer em consequência de sangramentos digestivos. A IRA é consequência da hipovolemia associada com CID^{64,85,86}.

Os achados laboratoriais são variáveis, dependendo da insuficiência hepática e da coagulopatia de consumo. A fosfatase alcalina e as transaminases (usualmente < 500U) estão em níveis elevados e as bilirrubinas, acima de 5mg/dl. Um achado freqüente é a hipoglicemia, que persiste mesmo depois do parto. O ácido úrico aumenta, e a azotemia guarda relação com a severidade dos sintomas da EHAG. Hiponatremia, hipocalcemia e alcalose respiratória com acidose metabólica e anemia estão presentes. As provas de coagulação para CID alteram-se de acordo com a gravidade da EHAG^{64,85,86}.

Após o parto há tendência ao desaparecimento da sintomatologia, com retorno da função hepática. Portanto, todos os esforços devem ser diri-

Tabela 17.2 – Principais diferenças entre síndrome HELLP, PTT, SHU e EHAG. Conhecimento habitual de pré-eclâmpsia grave, síndrome hemoliticourêmica associada à gravidez, púrpura trombocitopênica trombótica, enzimas hepáticas elevadas e síndrome de plaquetas baixas e insuficiência renal aguda pós-parto: síndromes diferentes ou apenas nomes diferentes? Adaptado de Sibai et al.⁶⁴.

Manifestações clínico-laboratoriais	Síndrome HELLP	PTT	SHU	EHAG
Início da doença	3º trimestre	2º para 3º	Pós-parto	Final do 3º
Hipertensão	80%	Rara	Presente	25-50%
Febre	=	+	+	=
Lesões de pele	=	++	=	Icterícia
Anemia microangiopática	+	++	+	+/-
Alterações de SNC	+	++	+/-	+/-
IRA	+	+/-	+++	+
Proteinúria	+/-	+/-	++	++
Plaquetopenia	100%	100%	50%	+/-
LDH	++	++	+++	++
AP e TPT	=	=	=	>
Fibrinogênio	=	=	=	<
PDF	=	=	>	>
Hiperbilirrubinemia	++	+	+	+++
Hipoglicemia	=	=	=	++ < 70mg/dl

=, valores dentro da normalidade; +, níveis altos ou presentes; >, níveis altos; <, níveis baixos; +/-, níveis variáveis; HELLP = hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia; PTT = púrpura trombocitopênica trombótica; SHU = síndrome hemoliticourêmica; EHAG = esteatose hepática aguda da gravidez; IRA = insuficiência renal aguda; SNC = sistema nervoso central; LDH = desidrogenase láctica; AP = atividade de protrombina; TPT = tempo parcial de tromboplastina; PDF = produtos de degradação da fibrina.

gidos para o diagnóstico precoce e para a interrupção da gestação⁶⁴. Em casos graves com encefalopatia hepática e falha de múltiplos órgãos, levando à insuficiência renal, insuficiência respiratória e pancreatite, os sintomas podem persistir mesmo cessada a gestação^{64,69,85}.

O diagnóstico diferencial entre o comprometimento hepático da síndrome HELLP e EHAG muitas vezes só pode ser dado de acordo com os achados histológicos, o que nem sempre é possível de ser obtido numa paciente com sérias alterações da coagulação. O principal achado anátomo-patológico no fígado é a presença de infiltração difusa microvesicular de gordura com desarranjo lobular, causada pelo edema de hepatócitos. Enquanto na EHAG a vacuolização está localizada na zona central do lóbulo hepático, na síndrome HELLP estas alterações são de localização periportal. A mortalidade materna é alta, chegando a 85% dos casos^{69,85,86}. Estes resultados têm melhorado, provavelmente porque formas mais moderadas da doença têm sido reportadas e houve considerável avanço no diagnóstico da doença na sua fase inicial⁸⁶.

CAUSAS OBSTRUTIVAS

IRA obstrutiva na gravidez é extremamente rara. As alterações fisiológicas que levam ao relaxamento de musculatura lisa são responsáveis por certo grau de dilatação ureteral e de pelve renal (principalmente à direita), sem que isso implique defeitos funcionais^{15,32}. As causas obstrutivas po-

dem ser de origem iatrogênica, devidas à ligação accidental de ureteres durante uma cirurgia pélvica, ou presença de massa extrínseca compressiva. Até 1991, apenas 13 casos foram descritos em pacientes com uropatia obstrutiva secundária à compressão de útero gravídico⁸⁷. Um destes relatos refere-se a uma gestação gemelar complicada com poliidrâmnios que evoluiu com creatinina de 12,2mg/dl que, após a amniocentese, retornou a níveis normais⁸⁸. A nefrolitíase obstruindo rim único é também um evento muito raro.

TRATAMENTO

Até o momento não existe nenhum tratamento definido que proporcione a reversão completa das alterações estruturais observadas na IRA. Muito embora várias substâncias e drogas tenham mostrado alguns resultados positivos em modelos experimentais de NTA, na prática isto é dificultado porque muitas vezes a origem é multifatorial e o reconhecimento da IRA é feito tardiamente, quando o processo já está em evolução⁸⁹.

A conduta mostrada na figura 17.3 é, de uma maneira geral, orientada no sentido de:

1. realização de medidas preventivas de preservação da função renal em pacientes com alto risco para desenvolver IRA;
2. correção das intercorrências metabólicas e complicações;
3. prevenção de novos insultos isquemicotóxicos, até o restabelecimento espontâneo da função renal.

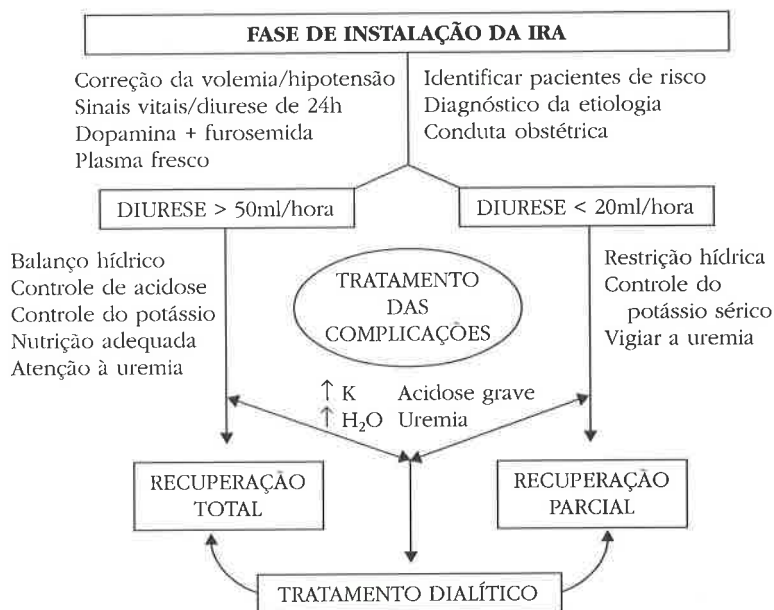


Figura 17.3 – Conduta na IRA relacionada com gravidez.

CONDUTA INICIAL

Na presença de oligúria em pacientes com hemorragia, sepse, desidratação, hipotensão, sinais de pré-eclâmpsia complicada (hipertensão grave, escotomas cintilantes, dor abdominal em hipocôndrio direito, icterícia), que constituem possíveis causas de descompensação da função renal no pré ou no pós-parto, as seguintes medidas devem ser tomadas:

1. a correção da causa das alterações pode prevenir a instalação do processo. Entretanto, a interrupção da gestação na pré-eclâmpsia severa nem sempre é acompanhada de reversão da função renal, podendo até mesmo a IRA se manifestar no pós-parto;
2. o uso de drogas que possam proteger o rim dos efeitos da isquemia, se após corrigida a causa da hipoperfusão, a diurese se mantiver < 20ml/hora. As mais utilizadas são: a dopamina (Revivan[®]), em infusão contínua, na dose de 2,5µg/kg/min, e a furosemida (Lasix[®]), por via endovenosa em *bolus* ou infusão contínua, poderá ser iniciada logo após a dopamina. Doses crescentes até 400mg em intervalo de 1 hora poderão ser utilizadas se não houver resposta diurética. Se a oligúria persiste nas 24 horas, as drogas deverão ser suspensas.

O uso de dopamina e furosemida na IRA tem sido controverso. A dopamina tem ação natriurética e na dose de 0,5 a 3µg/kg/min é vasodilatadora renal, aumentando o fluxo plasmático renal. Usada em conjunção com um diurético de alça, que inibe a reabsorção de sódio no segmento ascendente da alça de Henle, teria um efeito somatório protetor na preservação da função renal, diminuindo o gasto de energia celular tubular usada na reabsorção de sódio e desobstruindo túbulos coletores por meio do aumento do fluxo urinário^{90,91}. Quando usada em associação com o fator atrial natriurético reduziu o tempo da NTA em IRA experimental⁹². A dopamina não aumenta a filtração glomerular e atualmente é discutido se, empregada isolada, ou juntamente com diurético, tenha algum papel na reversão ou prevenção da lesão isquêmica. Os primeiros relatos que mostraram recuperação mais rápida da função renal e menor necessidade de diálise em pacientes que responderam com diurese à dopamina e furosemida não foram confirmados posteriormente^{89,93-96}. O estado de hidratação do paciente e o período de tempo perdido entre o estímulo isquêmico e o início do tratamento podem interferir nos resultados⁹⁵. Se mais de 24 horas se passaram depois da isquemia renal, não existe razão para o uso de dopamina. Um fator limitante é a possibil-

idade de a droga, mesmo em pequenas doses, induzir taquicardia, isquemia miocárdica e intestinal⁹⁶.

A resposta diurética, quando presente, não é sempre acompanhada de retorno da função renal. A IRA pode evoluir como a forma não-oligúrica e as escórias nitrogenadas continuar elevadas apesar da diurese.

TRATAMENTO CONSERVADOR

O tratamento conservador, que visa controlar pequenas variações dos distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos, só se justifica em indivíduos com volume urinário normal na ausência de sinais urêmicos, sobrecarga circulatória, hipercatabolismo e acidose grave.

Balanço hídrico

A oferta diária de líquidos deverá ser baseada nas perdas previstas (perdas insensíveis + diurese + líquidos de drenagem, vômitos etc.) e variação do peso corporal. O controle do volume a ser infundido evita a sobrecarga circulatória e o desenvolvimento de congestão pulmonar. A solução utilizada deverá ser de composição hipotônica na hipernatremia e isotônica/hipertônica na hiponatremia. Apenas a restrição de líquidos é suficiente para a correção da hiponatremia³⁴.

Controle da acidose

Usualmente, utiliza-se bicarbonato de sódio para a correção da acidose na IRA, o que, na fase de instalação, reduz os efeitos agudos da acidemia sobre a contratilidade miocárdica e diminui os riscos da hiperpotassemia⁹⁷. Entretanto, o bicarbonato não é necessário para controlar pequenas variações do pH e valores abaixo de 7,20, que quase sempre acompanham complicações que preconizam o início de diálise. Outro motivo é que pacientes com choque séptico ou hipovolêmico apresentam-se com acidose láctica que não responde adequadamente à infusão de bicarbonato de sódio e pode haver risco de sobrecarga hídrica^{34,98}. Na vigência de hipocalcemia grave, a correção da acidose pode desencadear tetania.

Controle da hiperpotassemia

Usualmente não se observa hiperpotassemia em pacientes com diurese mantida, provavelmente porque a excreção de potássio está sendo mantida por nefrons não lesados. A restrição de potássio é o melhor meio de se evitar os riscos da hiperpotassemia. No entanto, na acidose grave ou

hipercatabolismo, o potássio sérico tende a se elevar rapidamente. Na urgência (potássio > 6,5mEq/l), enquanto se providencia o tratamento dialítico, pode-se utilizar gluconato de cálcio, que protege os efeitos do potássio sobre a condução elétrica do miocárdio, bicarbonato de sódio, se a volemia permitir, glicose com insulina ou resinas de troca iônica (Sorcal[®]) por via oral ou retal.

Os níveis de hipocalcemia e hipermagnese-mia não chegam a ser problema para a intervenção terapêutica, exceto quando agravados pelo uso de bicarbonato de sódio para tratar a acidose no choque séptico, e de sulfato de magnésio para prevenir convulsões da eclâmpsia.

A nutrição adequada ao estado de hipercatabolismo se faz sempre necessária, esteja a paciente em tratamento conservador ou dialítico, pois melhora a resposta a infecções e facilita a cicatrização de feridas cirúrgicas⁹⁹.

TRATAMENTO DIALÍTICO

A IRA é uma síndrome de evolução autolimitada e, na maioria das vezes, reversível. Assim, o tratamento ideal tem como finalidade preservar a vida da paciente, controlando as complicações da IRA ou da causa que a originou, até a recuperação da função renal. A uremia e os distúrbios hidroeletrólíticos, principalmente a tendência a sangramento e infecções, hipervolemia e hiperpotassemia, são implicados como fatores de risco para a mortalidade destas pacientes. O tratamento dialítico está indicado quando as medidas conservadoras de controle destas intercorrências não foram eficazes.

A supervalorização da uremia como causadora de pior prognóstico fez com que a diálise na IRA tivesse indicação mais precoce que na insuficiência renal crônica, muito embora a mortalidade não tenha diminuído usando tal critério¹⁰⁰. Ao contrário, a hemodiálise pode, em certas circunstâncias, até agravar fenômenos isquêmicos e retardar o restabelecimento da função renal¹⁰¹. A indicação baseada na elevação da creatinina sérica isoladamente não é um bom método, pois ela pode não refletir exatamente o estado urêmico. É claro que não se deve esperar que sintomas de uremia avançada apareçam e, por isso, a análise de um conjunto de dados facilita a decisão. Hipervolemia, hiperpotassemia, acidose grave em paciente anúrica ou IRA na presença de sepse com acidose grave são os mais importantes indicadores de diálise do que o nível da creatinina sérica. Ilustrativo desse fato é que pacientes sem infecção, com diurese mantida e poucos riscos de hiperpotassemia poderão retardar o início da diálise até que a creatinina esteja em torno de 8mg/dl.

Hemodiálise

A hemodiálise é o método dialítico mais eficaz usado no tratamento das intercorrências da IRA. Tem um "clearance" de substâncias superior aos demais, permitindo um melhor controle metabólico em curto espaço de tempo. Porém, existem limitações dependentes da disponibilidade do equipamento, de pessoal capacitado no manuseio de pacientes graves, dos riscos da técnica e da ação deletéria sobre a função renal. Os episódios de hipotensão durante as sessões podem ampliar os efeitos isquêmicos e a ativação de complemento, causada pela interação do sangue com membranas bioincompatíveis, levando à infiltração intra-renal de neutrófilos ativados, contribuindo para o agravamento da isquemia¹⁰¹.

Na grávida, a hipotensão e a anticoagulação durante a hemodiálise aumentam os riscos de morte fetal e desenvolvimento de sangramento. No entanto, o uso de solução com bicarbonato, monitorização constante da anticoagulação e retirada lenta de volume intradialítico têm minimizado este problema.

Outra limitação é o seu emprego em choque séptico quando é quase impossível a retirada de líquidos em razão da instabilidade hemodinâmica das pacientes.

Hemodiálise contínua

Por promover uma remoção lenta de líquidos e solutos, a hemodiálise contínua não é acompanhada de grandes variações da pressão arterial, o que permite sua utilização em pacientes hemodinamicamente instáveis. O acesso à circulação pode ser feito de duas maneiras: por meio da canulação de uma artéria e de uma veia calibrosa, ou por uma única punção e colocação de cateter com dupla luz em veia, usualmente jugular ou femoral. O acesso venovenoso é mais popular, mesmo necessitando de uma bomba para impulsionar o fluxo de sangue. O líquido de diálise, descendo por gravidade, passa em contrafluxo de sangue por uma membrana dialisadora, havendo remoção de solutos por gradiente de concentração. Este procedimento pode ser realizado durante 12 a 14 horas por dia, com controle das intercorrências urêmicas, remoção lenta e contínua de grandes volume de líquidos sem alterar a pressão arterial¹⁰².

Outros métodos contínuos de filtração não são amplamente utilizados no Brasil. A hemofiltração tem adicionalmente a vantagem da remoção de fatores vasoativos implicados no choque séptico, embora seu custo seja alto pelo emprego de grandes volumes da solução de reposição¹⁰³.

Diálise peritoneal

A diálise peritoneal intermitente convencional quase não é mais usada no tratamento da IRA. Isso se deve à sua baixa eficácia na remoção de líquido e solutos, além de maiores riscos de complicações infecciosas com o mau uso da técnica. Ela é reservada para medidas emergenciais e na falta de equipamento de hemodiálise. Existem poucas limitações para seu emprego. A gravidez não contra-indica sua utilização. O cateter pode ser instalado lateralmente, tomando o cuidado para não perfurar o útero. É mais acertada a implantação cirúrgica do cateter de Tenckhoff. Cirurgia recente, abscesso intra-abdominal e distúrbios da coagulação apresentam maiores riscos.

Diálise peritoneal contínua

Uma forma alternativa de diálise peritoneal que pode ser utilizada em IRA é o processo da troca contínua de banhos, semelhante à diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC). Com isso, a baixa dialisância é compensada pelo uso ininterrupto, aumentando a eficácia do método. O ideal é a utilização de um equipo com múltiplas vias de infusão da solução, com sistema fechado de drenagem, para se evitar riscos de contaminação durante as trocas freqüentes dos banhos e da drenagem. Utilizamos volume do banho de 2 litros com 7 trocas a cada 3 horas, deixando o último banho da noite na cavidade até às 6 horas do dia seguinte, quando é reiniciado o processo. A diálise só é suspensa quando existe a recuperação da função renal para níveis azotêmicos que não ofereçam riscos. Em uma paciente chegamos a dialisar continuamente por 14 dias.

EVOLUÇÃO E FATORES PROGNÓSTICOS

A evolução das pacientes com IRA na gestação está diretamente relacionada com a causa e com as complicações concomitantes. A mortalidade materna tem grande variação em função da predominância diferente das causas relatadas e condições de tratamento. Nos maiores centros, a mortalidade tem diminuído nos últimos anos para taxas inferiores a 5%. Este avanço deve-se à identificação precoce e ao melhor controle das complicações associadas^{38,39,65}.

Os fatores implicados para mortalidade materna dependem do comprometimento de múltiplos órgãos. O choque séptico foi predominante na era dos abortos infectados, sendo atualmente o comprometimento do SNC e a insuficiência respiratória os mais importantes indicadores prognósticos³⁸.

Em 37 pacientes acompanhadas em nosso serviço (Tabela 17.3), com faixa etária entre 16 e 44 anos, a IRA foi causada por pré-eclâmpsia/eclâmpsia em 68%, sepse em 18%, DPP em 8%, EHAG em 3% e secundária a pancreatite aguda em 1 caso. A idade gestacional no início da IRA foi de $32 \pm 6,1$ semanas. Em 84% dos casos, a oligúria foi a forma de apresentação, com creatinina média de $5,6 \pm 2,1$ mg/dl. Foram observadas 1,8 complicações graves em órgãos vitais por paciente: 25% das pacientes apresentaram sepse, independente da etiologia; 19% estavam em coma, e choque hipovolêmico ocorreu em 30%, CID em 36%, disfunção hepática em 30% e insuficiência respiratória em 8%. Do total, 52% necessitou de tratamento dialítico: 16 realizaram hemodiálise e cinco, diálise peritoneal contínua. Nove pacientes faleceram (24%), sendo a maioria nas primeiras 72 horas da admissão. Dos óbitos, 30% ocorreram por choque séptico em pacientes com assistência ventilatória prolongada e 30% por hemorragia pulmonar maciça. A maioria das pacientes que se apresentou em coma (86%) foi ao óbito, assim como aquelas com choque séptico (63%) e insuficiência respiratória (66%). A mortalidade nas pacientes que se apresentaram em oligúria (25,8%) ou que necessitaram de diálise (31,5%) não foi significativamente maior que a população geral (24%). Do total, 5 pacientes evoluíram sem recuperação total da função, 3 delas (todas complicadas com DPP e CID) permaneceram em diálise. A mortalidade fetal foi de 41%, com grande predominância de prematuridade¹⁰ (Tabela 17.3).

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

1. A freqüência de IRA relacionada com gestação tem sido reduzida em populações que dispõem de acompanhamento pré-natal adequado. A identificação de gestações de alto risco e a conduta obstétrica adequada previnem complicações que favorecem o desenvolvimento de IRA.
2. Complicações ocorridas durante a gestação podem agudizar doença renal parenquimatosa.
3. A maioria das pacientes com IRA na gravidez apresentam-se com necrose tubular aguda oligúrica. A anúria pode ser um alerta para obstrução urinária ou necrose cortical bilateral.
4. A sintomatologia urêmica é incomum. Os distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico devem ser mais valorizados. A hiper-hidratação e a hiperpotassemia podem ser fatais.
5. Atualmente, com a eliminação dos riscos do aborto séptico e do sangramento pré e pós-parto, a causa de IRA na gravidez está relacionada com complicações da pré-eclâmpsia e com outras entidades raras (PTT, SHU, EHAG) sem etiologia definida.

Tabela 17.3 – Mortalidade de acordo com etiologia e complicações em 37 pacientes com IRA relacionada com gestação acompanhadas na Maternidade Escola Assis Chateaubriand – HCUFC (1987-1990).

Etiologia	Pacientes nº	Sobreviventes nº	Óbitos nº	Mortalidade (%)
Pré-eclâmpsia/eclâmpsia	25	19	6	24
Sepse	07	06	01	14,2
DPP	03	01	01	33,2
EHAG	01	00	01	100
Pancreatite aguda	01	01	00	00
Total	37	28	09	24,3
Complicações por paciente	1,2	0,82	2,4	–
Choque	11	04	07	63,6
Coma	07	01	06	86,0
Insuficiência respiratória	03	01	02	66,7
Disfunção hepática	11	10	01	9,0
CID	13	07	06	46,1

DPP = descolamento prematuro de placenta; EHAG = esteatose hepática aguda da gravidez;

CID = coagulação intravascular disseminada.

- O diagnóstico diferencial precoce de entidades que podem evoluir com IRA influenciam a conduta terapêutica reduzindo a mortalidade materna e fetal. Pré-eclâmpsia\ eclâmpsia\ síndrome HELLP e EHAG podem cursar com CID, mas têm sua evolução limitada pela interrupção do parto. A PTT e a SHU não apresentam CID e não melhoram no pós-parto. SHU usualmente ocorre após a gestação.
- A correção precoce das intercorrências clínicas associadas é a conduta fundamental na presença de oligúria.
- O tratamento dialítico está geralmente indicado para pacientes oligúricas com sobrecarga circulatória, hiperpotassemia e acidose severa não controladas com o tratamento conservador. A indicação precoce de diálise é mais importante no choque séptico.
- A hemodiálise é o melhor método dialítico empregado na IRA. A hemodiálise contínua e diálise peritoneal contínua são úteis em pacientes com instabilidade hemodinâmica.
- A mortalidade materna guarda relação com comprometimento do SNC, infecção e comprometimento pulmonar. A alta mortalidade fetal depende do grau de maturidade quando na instalação da IRA.
- PRAKASH J, TRIPATHI K, MALHOTRA V, KUMAR O, SRIVASTAVA PK: Acute renal failure in eastern India. *Nephrol Dial Transplant* 10(11):2009-2012, 1995.
- RASHI HU, HOUSSAIN RM, KHANAM A: Outcome of acute renal failure in adults in a teaching hospital in Bangladesh. *Ren Fail* 15(5):603-607, 1993.
- ALEXOPOULOS E, TAMBAKOUDIS P, BILI H, SAKELLARIOU G, MANTALENAKIS S, PAPADIMITRIOU M: Acute renal failure in pregnancy. *Ren Fail* 15(5):609-613, 1993.
- SIBAI BM, RAMADAN MK: Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 168:1682-1687, 1993.
- GRUNFELD JP, PERTUISET N: Acute renal failure in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 9(4):359-362, 1987.
- KRANE NK: Acute renal failure in pregnancy. *Arch Intern Med* 148(11):2347-2357, 1988.
- RANDEREE IG, CZARNOCKI A, MOODLEY J, SEDAT YK, NAIKER IP: Acute renal failure in pregnancy in South Africa. *Ren Fail* 17(2):147-153, 1995.
- VLADUTIU DS, SPANU C, PATIU IM, NEAMTU C, GHERMAN M, MANASIA M: Abortion prohibition and acute renal failure: the tragic Romanian experience. *Ren Fail* 17(5):605-609, 1995.
- EVANGELISTA Jr JB: Insuficiência renal aguda na gravidez. *I Simpósio Internacional sobre Gravidez de Alto Risco*. Rio de Janeiro, 1992.
- IHLE BU, LONG P, OATS J: Early onset pre-eclampsia: recognition of underlying renal disease. *Br Med J (Clin Res)* 294:79-81, 1988.
- REITER I, BROWN MA, WHITWORTH JA: Hypertension in pregnancy: The incidence of underlying renal disease and essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 24:883-887, 1994.
- PACKHAM DK: Aspects of renal disease and pregnancy. *Kidney Int Suppl* 42:S64-S67, 1993.
- JUNGERS P, HOULLIER P, FORGET D, LABRUNIE M, SKHIRI H, GIATRAS I, DECAMPS-LATSCHA B: Influence of pregnancy on the course of primary and secondary glomerulonephritis. *Lancet* 346(8983):1122-1124, 1995.
- DAVISON JM, DUNLOP W: Renal haemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int* 18:152-161, 1980.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DULEY L: Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and Caribbean. *Br J Obstet Gynecol* 99(7):547-553, 1992.

16. IMBASCIATI, SURIAN M, BOTTINO S, COSCI P, COLUSSI G, AMBROSO GC, MASSA E, MINETTI L, PARDI G, PONTICELLI C: Lupus nephropathy and pregnancy. A study of 26 pregnancies in patients with lupus erythematosus and nephritis *Nephron* 36(1):46-51, 1984.
17. PACKHAM DK, LAM SS, NICHOLLS K, FAIRLEY KF, KINCAID-SMITH PS: Lupus nephritis and pregnancy, *QJ Med* 83(300):315-324, 1992.
18. REES AJ: Vasculitis and the kidney, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 5(3):273-281, 1996.
19. FOGAZZI GB, SHEERIN NS: IgA-associated renal diseases. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 5(2):134-140, 1996.
20. MONTSENY JJ, MEYRIER A, KLEINKNECHT D, CALLARD P: The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 74(2):63-73, 1995.
21. KOSELIJ M, KVEDER R, BREN AF, ROTT T: Acute renal failure in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 15(1):69-72, 1993.
22. BEGG EJ, BARCLAY ML: Aminoglycosides - 50 years on. *Br J Clin Pharmacol* 39(6):597-603, 1995.
23. ROBSON SC, HUNTER S, BOYS RJ, DUNLOP W: Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 256:H1060-H1065, 1989.
24. LINDHEIMER MD, KATZ AI: Sodium and diuretics in pregnancy. *N Engl J Med* 288:891-894, 1973.
25. BAYLIS C: Renal effects of cyclooxygenase inhibition in the pregnant rat. *Am J Physiol* 253:F158-F163, 1987.
26. FIGUEIRA F, SANTOS LC, PORTO AMF, CARVALHO MA, GUIMARÃES VB: Distúrbios da Coagulação. em: OBSTETRÍCIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO, (1ª ed), editado por Santos LC, Porto AMF, Carvalho MA, Guimarães V, Rio de Janeiro, MEDSI, 1998, pp 271-276.
27. RESENDE J, MONTENEGRO CAB (editores): *Obstetrícia Fundamental*, 7ª ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996.
28. STEINER RW: Interpreting the fractional excretion of sodium. *Am J Med* 77(4):699-702, 1984.
29. CHUGH KS, JHA V, SAKHUJA V, JOSHI K: Acute cortical necrosis - a study of 113 patients. *Ren Fail* 16(1):37-47, 1994.
30. MATLIN RA, GARY NE: Acute cortical necrosis: case report and review of literature. *Am J Med* 56:110-118, 1974.
31. AGARWAL A, SAKHUJA V, MALIK N, JOSHI K, CHUGH KS: The diagnostic value of CT scan in acute renal cortical necrosis. *Ren Fail* 14(2):193-196, 1992.
32. FRIED AM: Hydronephrosis of pregnancy: ultrasonographic study and classification of asymptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 135(8):1066-1070, ???.
33. GOUVEIA WL: Estudo clínico da insuficiência renal aguda, em *Insuficiência Renal Aguda*, editado por Santos OR, Rio de Janeiro, Revinter, 1992, pp 163-190.
34. COWELL GR, ARRUDA JAL: Acid-base and eletrolyte abnormalities in acute renal failure, em *Insuficiência Renal Aguda*, editado por Santos OR, Rio de Janeiro, Revinter, 1992, pp 126-16.
35. DOLSON GM: Eletrolytic abnormalities before and after the onset of acute renal failure. *Miner Eletrolyte Metab* 17(2):133-140, 1991.
36. BANK N, BETTER OS: Acid-base balance and acute renal failure. *Miner Eletrolyte Metab* 17(2):116-123, 1991.
37. SPURNEY RF, FULKERSON WJ, SCHWAB SJ: Acute renal failure in critically ill patients: prognosis for recovery of kidney function after prolonged dialysis support. *Crit Care Med* 19(1):8-11, 1991.
38. SIBAI BM, RAMADAN MK: Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy: Pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 162:777-783, 1990.
39. DAVISON JM: Insuficiência renal na gravidez, em *Insuficiência Renal Aguda*, editado por Santos OR, Rio de Janeiro, Revinter, 1992, pp 291-311.
40. GOLIGORSKY MS: Acute renal failure: New concepts and therapeutic strategies, in *Contemporary Issues In Nephrology*, edited by Stein JH, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1995.
41. BREZIS M, ROSEN S, SILVA P, EPSTEIN F: Renal ischemia: a new perspective. (Editorial), *Kidney Int* 26:375-383, 1984.
42. BONVENTRE J: Nephrology Forum: Mechanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 43:1160-1178, 1993.
43. KOHAN D: Endotelins in the kidney: physiology and pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 22:493-510, 1993.
44. CONGER J, ROBINETTE J, VILLAR A, RAIJ L, SCHULTZ P: Increased nitric oxide synthase activity despite lack of response to endothelium dependent vasodilators in postischemic acute renal failure in rats. *J Clin Invest* 96:631-638, 1995.
45. CHAN L, CHITTINANDANA A, SHAPIRO J, SHANLEY P, SHRIER R: Effect of an edotelin-receptor antagonist on ischemic acute renal failure. *Am J Physiol* 266:F135-F138, 1994.
46. GELLAI M, JUGUS M, FLETCHER T, DEWOLF R, NAMBI P: Reversal of postischemic acute renal failure with a selective endothelin A receptor antagonist in the rat. *J Clin Invest* 93:900-906, 1994.
47. LINAS SL, WHITTENBURG D, PARSONS PE, REPINE JE: Mild renal ischemia activates neutrophils to cause acute renal failure. *Kidney Int* 42(3):610-616, 1992.
48. KLAUSNER P, PATERSON I, GOLDMAN G, KOBZIK L, RODZEN C, LAWRENCE R, VALERI C, SHEPRO D, HECHTMAN H: Post ischemic renal injury is mediated by neutrophils and leucotrienes *Am J Physiol* 256:F794-F802, 1989.
49. BRADY H: Leucocyte adhesion molecules and the kidney diseases. *Kidney Int* 45:1285-1230, 1994.
50. KELLY K, WILLIAMS Jr WW, COLVIN RB, BONVENTRE JB: Antibody to intercellular adhesion molecule-1 protects the kidney against ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 91(2):812-816, 1994.
51. ZUGAIB M, BITTAR RE: *Protocolos Assistenciais da Clínica Obstétrica da FMUSP*, São Paulo, Editora Atheneu, 1996.
52. BADR KF, KELLEY VE, RENNKE HG, BRENNER BM: Roles for tromboxane A2 and leucotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. *Kidney Int* 30:474-480, 1986.
53. SHULTZ PJ, RAIJ L: Endogenously synthesizes nitric oxide prevents endotoxin-induced glomerular thrombosis. *J Clin Invest* 90:1718-1725, 1992.
54. KEETON M, EGUCHI Y, SAWDEY M, AHN C, LOSKUTOFF DJ: Cellular localization of type 1 plasminogen activator messenger RNA and protein in murine renal tissue. *Am J Pathol* 142(1):59-70, 1993.
55. BARTLETT RH, YAHIA C: Management of septic abortion with renal failure. Report of five consecutive cases with five survivors. *N Engl J Med* 281:747-750, 1969.
56. HAWKINS DE, SEVIT IH, FAIRBROTHER PF, TOTHIL AU: Management of chemical septic abortion with renal failure: use of a conservative regimen. *N Engl J Med* 291:722-725, 1975.
57. JONES SR: Acute renal failure in adults with uncomplicated acute pyelonephritis: case reports and review. *Clin Infect Dis* 14(1):243-246, 1992.
58. JONES BF, NANRA RS, WHITE KH: Acute renal failure due to acute pyelonephritis. *Am J Nephrol* 11(3):257-259, 1991.
59. PETERSON C, HEDGES S, STENQVIST K, SANDBERG T, CONNELL H, SVANBORG C: Suppressed antibody and interleukin-6 responses to acute pyelonephritis in pregnancy. *Kidney Int* 45(2):571-577, 1994.
60. MEYRIER A: Diagnosis and management of renal infections. *Cur Opin Nephrol Hypertens* 5(2):151-157, 1996.

61. SÖYLEMEZOĞLU O, KALE G, SAATÇI U, AKÇAÖREN Z: Acute renal failure due to acute pyelonephritis. *Int Urol Nephrol* 27(2):137-139, 1995.
62. GOODLIN RC, COTTON DB, HAESSLEIN HC: Severe edema-proteinuria-hypertension gestosis. *Am J Obstet Gynecol* 132:595-598, 1978.
63. MacKENNA J, DOVER NL, BRAME RG: Preeclampsia associated with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets a obstetric emergency?. *Obstet Gynecol* 62:751-754, 1983.
64. SIBAI BM, KUSTERMANN L, VELASCO J: Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes, or just different names? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3:436-445, 1994.
65. SIBAI BM, TASLIMI MM, EL-NAZER A, ARMON E, MABIE BC, RYAN GM: Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 155:501-509, 1986.
66. SIBAI BM: Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 19:615-632, 1992.
67. ROCHAT RW, KOONIN LM, ATRASH, JEWETT JF: Maternal mortality in the United States: report from the Maternal Mortality Collaborative. *Obstet Gynecol* 72:91-97, 1988.
68. ZUGAIB M, BARROS, ACS, BITTAR RE: Mortalidade materna na pré-eclâmpsia. *J Bras Ginecol* 95:129-137, 1985.
69. LINDHEIMER MD, KATZ AI, GANEVAL D, GRÜNFELD JP: Acute renal failure in pregnancy, in *Acute Renal Failure*, 2nd ed, edited by Brenner BM, Lazarus JM, New York, Churchill Livingstone 1988, pp 597-620.
70. DOUGLAS KA, REDMAN CWG: Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* 309:1395-1400, 1994.
71. ZHOU Y, DAMSKY CH, CHIU K: Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 91:950-956, 1993.
72. ZEEMAN GG, DEKKER GA: Pathogenesis of preeclampsia: a hypothesis. *Clin Obstet Gynecol* 35(2):317-337, 1992.
73. ROBERTS JM, REDMAN CWG: Preeclampsia: more than pregnancy induced hypertension. *Lancet* 341:1447-1451, 1993.
74. ROBERTS JM, TAYLOR RN, MUSCI TJ, RODGERS GM, HUBEL CA, MCLAUGHLIN MK: Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 161:1200-1204, 1989.
75. HALIN A, KANAYANA N, MAEHARA K, TAKAHASHI M, TERAOKA T: HELLP syndrome-like biochemical parameters obtained with endothelin-1 injections to rabbits. *Gynecol Obstet Invest* 35:193-198, 1993.
76. SIBAI BM, CARITIS SN, THOM E, KLEBANOFF M, McNELLYS D, ROCCO L, PAUL RH, ROMERO R, WITTER F, ROSE M: Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 329(17):1265-1266, 1993.
77. FISHER K, LUGER A, SPARGO BH, LINHEIMER MD: Hypertension in pregnancy: Clinical-pathological correlation and remote prognosis. *Medicine (Baltimore)* 60:267-276, 1981.
78. RIDOLFI RL, BELL WR: Thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of 25 cases and review of the literature. *Medicine* 60:413-428, 1981.
79. REMUZZI G, ZOJA C, ROSSI EC: Prostacilin in thrombotic microangiopathy. *Semin Haematol* 24:110-118, 1987.
80. WEINER CP: Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. *Semin Haematol* 24:119-129, 1987.
81. BERNIS JS, KAPLAN BS, MACKOW RC, HEFTER LG: Inherited hemolytic uremic syndrome in adults. *J Hematol* 41:165-169, 1992.
82. BROWN CB, CLARSON AR, ROBSON JS, CAMERON JS, THOMPSON D, OGG CS: Hemolytic uremic syndrome in women taking oral contraceptives. *Lancet* 1: 1479-1481, 1973.
83. KNIAZ D, EISENBERG GM, ELRAD H, JOHNSON CA, VALAITIS J, BREGMAN H: Postpartum hemolytic uremic syndrome associated with antiphospholipid antibodies. A case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 12(1-2):126-133, 1992.
84. AGARWAL A, MAUER SM, MATAS AJ, NATH KA: Recurrent hemolytic uremic syndrome in an adult renal allograft recipient: current concepts and management. *J Am Soc Nephrol* 6(4) 1160-1169, 1995.
85. MABIE WC: Acute fatty liver in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 21:951-960, 1992.
86. WILKINSON ML: Diagnosis and management of liver disease in pregnancy. *Adv Inter Med* 35:289-310, 1990.
87. BRANDES JC, FRITSCHKE C: Obstructive renal failure by a gravid uterus: a case report and review. *Am J Kidney Dis* 18(3):398-401, 1991.
88. JENA M, MITCH WE: Rapidly reversible acute renal failure from ureteral obstruction in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 28(3):457-460, 1996.
89. CONGER JD: Interventions in clinical acute renal failure: what are the data? *Am J Kidney Dis* 26(4):575-576, 1995.
90. LEE ME: Dopamine and the kidney: Ten years on. *Clin Sci* 84:357, 1993.
91. BROWN CB, OGG CS, CAMERON JS: High dose furosemide in acute renal failure: a controlled trial. *Clin Nephrol* 15(2):90-96, 1981.
92. CONGER JD, FALK AS, YUAN BH, SCHRIER RW: Atrial natriuretic peptide and dopamine in a rat model of ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 35(5):1126-1132, 1989.
93. GRAZIANI G, CANTALUPPI A, CASATI S, CITTERIO A, SCALAMOGMA A, AROLDI A, SILENZIO R, BRANCACCIO D, PONTICELLI C: Dopamine and furosemide in oliguric renal failure. *Nephron* 37(1):39-42, 1984.
94. SZERLIP HM: Renal-dose dopamine: Fact or fiction (editorial). *Ann Intern Med* 115:153-154, 1991.
95. BALDWIN L, HENDERSON A, HICKMAN P: Effect of postoperative low-dose dopamine on renal function after elective major vascular surgery. *Ann Intern Med* 120(9):744-747, 1994.
96. THOMPSON BT, COCKRILL BA: Renal-dose dopamine: a siren song. *Lancet* 344:7-8, 1994.
97. ORCHARD CH, KENTISH JC: Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol* 258:C967-C981, 1990.
98. STACPOOLE PW: Lactic acidosis: the case against bicarbonate therapy. *Ann Intern Med* 105:276-279, 1986.
99. RUZANY F, HOETTE M: Controle metabólico na insuficiência renal aguda, in *Insuficiência Renal Aguda*, editado por Santos OR, Rio de Janeiro, Revinter, 1992, pp 356-365.
100. GILLUM DM, DIXON BS, YANOVER MJ, KELLEHER SP, SHAPIRO MD, BENEDETTI RG, DILLINGHAM MA, PALLER MS, GOLDBERG JP, TOMFORD RC, GORDON JA, CONGER JD: The role of intensive dialysis in acute renal failure. *Clin Nephrol* 25:249-255, 1986.
101. HAKIN RM, WINGARD RL, PARKER RA: Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 331:1338-1342, 1994.
102. RUZANY F, HOETTE M: Depuração contínua na insuficiência renal aguda - Sistemas de depuração em equilíbrio, em *Atualidades em Nefrologia*, editado por Cruz J, David Neto E, Magalhães RL, Alves MAVFR, Jerpa RG, Salgado Filho N, Praxedes JN, S. Paulo, Sarvier, 1988, pp 77-87.
103. RONCO C: Continuous renal replacement therapies for treatment of acute renal failure in intensive care patients. *Clin Nephrol* 40(4):187-198, 1993.

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EXPERIMENTAL E ASPECTOS REGENERADORES

Marcelino de Souza Durão Júnior

Nestor Schor

Oscar Fernando Pavão dos Santos



INTRODUÇÃO

A mortalidade na insuficiência renal aguda (IRA) vem mantendo-se inalterada e inaceitavelmente elevada nas últimas quatro décadas. Apesar de estarmos lidando com uma população de pacientes idosos com as mais diversas doenças crônicas associadas (incluindo neoplasias), sendo frequentemente submetida a exames contrastados, procedimentos cirúrgicos invasivos e exposta a drogas nefrotóxicas, o tratamento da IRA disponível no momento pouco tem influenciado o seu prognóstico¹.

Durante todo este período, vários protocolos experimentais foram e vem sendo desenvolvidos com o intuito de se determinar os mecanismos fisiopatológicos da IRA e, desta forma, definir estratégias que possam prevenir, melhorar e abreviar a sua evolução. Infelizmente, a grande maioria destes estudos não consegue mimetizar o ambiente no qual o quadro de IRA clínica se desenvolve, o que provavelmente colabora para o pequeno arsenal terapêutico eficaz disponível para seu o tratamento.

O modelo experimental mais utilizado para o estudo da IRA consiste no uso do animal intacto, o qual é submetido a um determinado mecanismo de lesão que pode ser isquêmico (pelo camplamento das artérias renais, infusão intra-renal de noradrenalina, hipotensão pela ligadura parcial da artéria aorta), nefrotóxico (administração de metais pesados como cloreto de mercúrio, cisplatina, aminoglicosídeos, meios de contraste, pigmentos, injeção intramuscular de glicerol que provoca mio-hemoglobinúria) ou combinado (hemorragia, endotoxina, aminoglicosídeo, an-

tiinflamatório não hormonal etc.). Fica evidente a heterogeneidade destes modelos em virtude principalmente da diferença de suscetibilidade aos fatores desencadeantes da IRA entre as diversas espécies estudadas.

A evolução da síndrome de IRA se divide em três fases: a inicial, chamada de fase de *indução*, abrange o período desde o evento nocivo ou de instalação da IRA até a fase de *manutenção*, o ritmo de filtração glomerular mantém-se diminuído independente da restauração do fluxo plasmático renal e/ou da retirada do fator desencadeante. Segue-se a fase de *recuperação* marcada pelo aumento da diurese e melhora progressiva da função renal. A duração destas fases é variável entre os diversos modelos estudados e muitas vezes é dividida arbitrariamente².

IRA ISQUÊMICA

Após o insulto inicial, o fluxo sanguíneo renal permanece diminuído por determinado tempo (às vezes superior a 24 horas) em decorrência do aumento proporcional da resistência das arteríolas aferente e eferente ou somente pré-glomerular. Apesar da restauração progressiva do fluxo sanguíneo renal ou mesmo através do emprego precoce de vasodilatadores, o ritmo de filtração glomerular permanece reduzido, sugerindo que outros fatores fisiopatológicos estejam envolvidos. A diminuição da permeabilidade glomerular (medida pelo coeficiente de ultrafiltração, Kf) tem sido descrita em alguns trabalhos e parece decorrer da contração mesangial levando à perda de superfície para a filtração^{3,4}.

Outros trabalhos demonstram que mais importante que a diminuição do fluxo sanguíneo renal total é o seu padrão de distribuição. A perfusão da região mais periférica da medula externa encontra-se diminuída, a qual possui alta demanda metabólica e opera num ambiente de oxigenação marginal. Já a faixa interna da medula externa apresenta-se hiperemiada devido à congestão vascular e agregação eritrocitária, o que colabora para a estagnação do fluxo sanguíneo e acentuação do quadro de hipóxia^{5,6}.

A ativação do reflexo tubuloglomerular e o edema das células endoteliais são fatores implicados na perpetuação do quadro isquêmico, bem como o excesso na geração de substâncias vasoconstritoras, como a endotelina, em relação a outras vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaglandinas etc.).

Dependendo da intensidade e da duração da isquemia, determinado grau de lesão tubular é demonstrado principalmente em nível tubular proximal e alça ascendente espessa de Henle. Formação de cilindros tubulares associada ao aumento da pressão intratubular e retrodifusão de filtrado glomerular são mecanismos envolvidos na fisiopatogenia da IRA isquêmica⁷.

AMINOGLICOSÍDEOS

Antibióticos largamente utilizados para o tratamento de infecções por bactérias gram-negativas, os aminoglicosídeos são drogas potencialmente nefrotóxicas, principalmente quando administradas por tempo prolongado a pacientes idosos e com função renal previamente comprometida. Experimentalmente demonstrou-se que eles são capazes de ocasionar vasoconstrição intra-renal e reduzir o coeficiente de ultrafiltração, efeitos parcialmente mediados pela ativação do sistema renina-angiotensina local⁸. Independentemente destas ações hemodinâmicas, possuem toxicidade direta, preferencialmente em túbulo proximal, um mecanismo que parece depender da sua incorporação à camada lipídica da membrana celular levando a alterações estruturais e funcionais.

METAIS PESADOS

Em alguns modelos de nefrotoxicidade, o quadro de IRA é induzido pela administração de cloreto de mercúrio. Tanto fatores vasculares como tubulares são relacionados como eventos fisiopatogênicos. Enquanto alguns estudos demonstram somente retrodifusão do filtrado glomerular com preservação do fluxo sanguíneo renal, outros revelam vasoconstrição com aumento desproporcional da

resistência pré-glomerular associada a diminuição da resistência eferente, ocasionando redução na pressão de filtração. Talvez estas diferenças estejam relacionadas com a dose da droga utilizada^{9,10}.

MIO-HEMOGLOBINÚRIA

A injeção intramuscular de glicerol hipertônico provoca lesão muscular, hemólise, seqüestro acentuado de líquido e edema. Neste modelo experimental, a depleção de volume prévio ao insulto parece ser necessária para o desenvolvimento da IRA. Inicialmente ocorre diminuição do fluxo sanguíneo renal acompanhado por aumento acentuado da resistência vascular renal. Apesar do restabelecimento do fluxo sanguíneo renal, o ritmo de filtração glomerular permanece reduzido em virtude da vasoconstrição aferente e queda da resistência vascular eferente. O efeito citotóxico da mioglobina, bem como a formação de depósitos intratubulares, parecem ser menos importantes na sua fisiopatogenia¹¹.

MEIO DE CONTRASTE

No ambiente clínico, a nefrotoxicidade por contraste é vista freqüentemente em situações de comprometimento da microcirculação renal, como diabetes e doença renal preexistente. Embora o mecanismo patogênico preciso da IRA por meio de contraste permanece incerto, parece que os fenômenos vasculares são os mais envolvidos. Ativação do reflexo tubuloglomerular, levando a diminuição do fluxo sanguíneo renal e do ritmo de filtração glomerular, foi descrito. Este mecanismo de vasoconstrição foi associado ao aumento da geração de adenosina e cálcio intracelular. Evidências adicionais sugerem efeito citotóxico direto pelo contraste¹².

Torna-se evidente que o emprego destes e outros modelos de IRA experimental, os quais utilizam animais intactos, demonstram a influência recíproca de fatores locais e sistêmicos envolvidos na sua fisiopatogenia. Fenômenos vasculares e tubulares são relacionados em maior ou menor intensidade na dependência do tipo de protocolo, dose, tempo de exposição e espécie utilizados para tal objetivo.

Outros modelos experimentais empregam rim isolado mantendo a sua arquitetura enquanto afasta-se a influência de fatores sistêmicos. Desta forma, ele pode ser perfundido com solução pobre em oxigênio associado, por exemplo, a algum componente tóxico. Preparações de túbulos isolados permitem o estudo direto da função e do metabolismo celular, eliminando-se assim o efeito

dos fenômenos vasculares sobre os mesmos. Independentemente do fato de as células se comportarem metabolicamente de forma diferente em culturas e *in vivo*, diferentes linhagens celulares dos diversos segmentos do néfron vêm sendo empregadas com o objetivo de se esclarecer os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na fisiopatogenia da IRA. Elas podem ser submetidas a hipóxia química (antimicina A, cianeto de potássio, deoxi-D glicose) ou pela infusão de nitrogênio associado ou não a deprivação de glicose ou ainda incubadas com alguma droga com eventual efeito citotóxico.

A abordagem atual da IRA consiste basicamente na sua prevenção e, após instalada, em medidas de suporte, correção de distúrbios hidrolétricos e acidobásicos, debelamento precoce e agressivo de processo infeccioso concomitante, tratamento dialítico adequado (com membranas biocompatíveis) e manutenção de um bom estado nutricional até que a função renal se restabeleça gradual e espontaneamente.

Portanto, é imprescindível que novas estratégias terapêuticas sejam desenvolvidas, principalmente aquelas direcionadas a acelerar o processo de regeneração celular epitelial tubular renal e, desta forma, diminuir a morbidade e a mortalidade associadas a insuficiência renal aguda.

O estudo da embriogênese renal tem nos fornecido informações referentes aos processos de desenvolvimento e organização do epitélio tubular renal e de como ocorre a sua regeneração após um insulto agudo. A formação de um epitélio tubular renal totalmente diferenciado é dependente da expressão seqüencial de determinados polipeptídeos, denominados fatores de crescimento, que induzem a proliferação celular e a produção de matriz extracelular, fornecendo uma orientação inicial para a célula. A interação celular por meio de receptores de superfície com proteínas da matriz extracelular induz a organização do citoesqueleto de actina, o qual, por sua vez, orienta espacialmente a distribuição de proteínas de membrana e de organelas intracelulares em determinados domínios. Posteriormente, a formação de contatos célula-célula fortalecem a definição destes domínios, fazem função de barreira para o fluido tubular, constituindo um epitélio caracteristicamente polarizado, permitindo assim o transporte vetorial de água e solutos¹⁵.

De uma maneira variável, grande número de estudos demonstram que a depleção de ATP (adenosina trifosfato), o aumento do cálcio citosólico, a ativação de proteases e fosfolipases bem como a geração de espécies reativas de oxigênio são fenômenos determinantes da lesão celular¹⁴.

Histologicamente, quando utilizamos a microscopia eletrônica, notamos edema mitocondrial, a formação de vesículas no retículo endoplasmático e redistribuição da rede terminal de actina. Paralelamente às alterações do citoesqueleto, ocorre a desintegração da borda em escova das células epiteliais principalmente em nível tubular proximal, associada à perda da orientação de proteínas da membrana celular ocasionando prejuízo nas ligações que ancoram a célula epitelial a matriz extracelular (integrinas) e às outras células (moléculas de adesão celular, "tight junctions"). A partir do momento em que os contatos célula-célula e célula-matriz extracelular são perdidos, ocorre o destacamento destas células, com quebra da integridade do epitélio tubular, levando a obstrução tubular, aumento da pressão intratubular e retrodifusão do filtrado glomerular e, conseqüentemente, diminuição da função renal^{15,16}.

Aproximadamente 95% dos pacientes com quadro de necrose tubular aguda recuperam parcial ou totalmente a função renal, demonstrando a grande capacidade de regeneração do tecido renal¹⁷. Para isto, torna-se necessário que as células perdidas devido ao mecanismo de injúria sejam repostas e que o túbulo adquira novamente a sua morfologia e a sua capacidade funcional.

Sob condições fisiológicas, demonstrou-se em humanos que aproximadamente uma célula tubular por néfron é perdida e repostada ao dia¹⁸. Em situações de grande injúria tubular (isquemia e nefrotoxicidade) a taxa de esfoliação celular supera a de formação de novas células, resultando em áreas de lacunas ao longo da membrana basal tubular vistas aos cortes histológicos, o então chamado fenômeno da não-substituição¹⁹. Um dado interessante é que algumas destas células recuperadas na urina de pacientes com IRA mostram sinais de viabilidade, sugerindo que mecanismos de injúria subletal podem também estar envolvidos no destacamento celular nos túbulos renais²⁰. Dependendo da magnitude da lesão tubular, este destacamento celular pode ocorrer em virtude da morte celular. A apoptose é um processo de morte celular que cursa com ativação gênica e requer síntese protéica. O DNA das células apoptóticas é degradado em fragmentos de oligonucleotídeos (180 a 200 pares de bases) que mostram um padrão característico na eletroforese em gel de agarose. Inicialmente, a cromatina é condensada na periferia do núcleo, o nucléolo desintegra e o núcleo se retrai. O volume celular total diminui, o citoplasma e as organelas são compactadas dando origem aos corpos apoptóticos, que podem ser fagocitados por macrófagos ou células adjacentes²¹. Apoptose tem sido demonstrada em cé-

lulas tubulares renais em modelos experimentais como também em amostras de biópsias renais e no estudo do sedimento urinário de pacientes com IRA²². O outro mecanismo de morte celular é a necrose. A célula edemacia, ocorre ruptura da membrana celular e das organelas intracelulares associadas a autólise nuclear com fragmentação aleatória da cromatina. Diferentemente da apoptose, ocorre uma forte reação inflamatória nas áreas de necrose. Portanto, o destacamento celular tubular renal presente na IRA pode decorrer de injúria subletal ou letal através dos mecanismos de apoptose ou franca necrose.

Em resposta à injúria, inicialmente ocorre um processo de desdiferenciação quando as células marginais às regiões do túbulo desnudo assumem aspecto epitelióide, migram através das áreas despitelizadas e posteriormente, pela proliferação celular (mitose), acabam por reepitelizar completamente o túbulo renal²³. Como podemos observar acima, a resposta do epitélio renal ao processo de injúria é bastante heterogênea. Enquanto algumas células sofrem os mecanismos de apoptose ou necrose, outras sobrevivem aparentemente intactas ou mostram sinais de intensa síntese de DNA e proliferação celular. O conhecimento preciso desta resposta pleomórfica permanece obscuro e a identificação das vias e fatores que poderão induzi-la ou inibi-la determinarão potenciais sítios terapêuticos na IRA.

Algumas informações sobre o fenômeno da migração foram obtidas a partir de estudos em culturas celulares. Trata-se de um mecanismo muito complexo que envolve modificações dinâmicas na matriz extracelular, na expressão e distribuição de integrinas e no citoesqueleto. As principais proteínas da matriz extracelular (MEC), fundamentais para a adesão celular, são a fibronectina e a vitronectina, que possuem a seqüência de aminoácidos RGD (arginina, glicina e ácido aspártico) reconhecida pelo domínio extracelular das integrinas. As integrinas constituem uma família de glicoproteínas transmembrana compostas de uma subunidade alfa e outra beta que fazem a conexão entre a MEC e o citoesqueleto de actina diretamente ou através de outras proteínas, como talina, vinculina, α -actinina, fimbrina entre outras. Determinadas proteases degradam e alteram a composição da MEC, ocasionando mudanças no ancoramento das células, permitindo assim a sua movimentação. O ativador do plasminogênio e o seu inibidor são exemplos de enzimas que modulam estas modificações e parecem estar envolvidas na migração celular e na remodelação tissular. Além dos microfilamentos de actina, os outros componentes do citoesqueleto, os microtúbulos e

os filamentos intermediários (citoqueratinas), também contribuem para a regulação deste processo²⁴. Um interessante modelo experimental vem sendo utilizado para se determinar a contribuição da migração celular no processo de reparação do néfron lesado. Uma porção da cultura é mecanicamente removida, simulando o destacamento celular que ocorre após um insulto. Através deste sistema, demonstrou-se que a adição de ADP (adenosina difosfato) elevou a síntese de DNA, induziu rápida modificação na configuração celular e na distribuição de elementos do citoesqueleto e estimulou a migração. O AMP, AMP-c ou ATP foram tão efetivos quanto o ADP. Estes resultados podem, em parte, justificar os efeitos benéficos da administração de nucleotídeos da adenina em modelos experimentais de IRA *in vivo*²⁵.

Este processo de reparação também depende, em parte, do envolvimento dos fatores de crescimento que, por ação autócrina, parácrina e endócrina, são capazes de estimular a migração celular (atividade motogênica), de regular a passagem do estado quiescente para a fase ativa de síntese de DNA e proliferação celular (ação mitogênica), além de promover a tubulogênese (atividade morfogênica)²³. Alguns destes fatores de crescimento possuem a capacidade de inibir ou atrasar o processo de apoptose.

A grande maioria destes fatores de crescimento possui receptores específicos com atividade intrínseca de tirosinaquinase. A ativação destes receptores ocasiona a autofosforilação dos resíduos de tirosina, desencadeia uma cascata de eventos, parcialmente esclarecidos, que culminam com a expressão de fatores transcricionais (*c-myc*, *c-fos*, *EGR-1* etc.), os quais, por sua vez, regulam a expressão de outros genes, síntese de DNA e a produção de novas proteínas, como também o ciclo de divisão celular²⁶.

EGF (Fator de Crescimento Epidérmico)

Trata-se de um polipeptídeo (53 aa) que foi inicialmente isolado a partir de glândulas submaxilares de camundongos. Em nível renal, é produzido na forma de grande precursor, o PREPRO-EGF, uma proteína de membrana (1.207 aa) que na sua porção extracelular possui o fragmento biologicamente ativo, o qual é liberado após clivagem proteolítica. A sua produção se restringe à porção ascendente da alça de Henle e túbulo distal, possuindo uma distribuição quase que exclusivamente apical. O seu receptor é encontrado em células mesangiais, túbulos proximais e ductos coletores; localiza-se na membrana basolateral

destes epitélios e apresenta afinidade para outros ligantes como o TGF-alfa (fator de crescimento transformador)^{27,28}.

Parece ter um efeito citoprotetor em néfron distal, ureteres e bexiga, onde as células são expostas num pH mais baixo; interfere com uma série de sistemas, como reabsorção de sódio e a secreção, de potássio, a liberação de ácido aracônico e a produção de prostaglandinas, a gliconeogênese e a síntese protéica. O EGF estimula a contração de células mesangiais, reduzindo o coeficiente de ultrafiltração, diminui o fluxo plasmático renal por vasoconstrição das arteríolas aferente e eferente e possui ação hipercalcemiante, provavelmente por interferência com os receptores do paratormônio. Além disso, o EGF é um potente mitógeno para uma grande variedade de linhagens celulares²⁹⁻³².

Vários modelos experimentais de IRA, nos quais se utilizou protocolos de isquemia ou de nefrotoxicidade, bem como modelos obstrutivos, demonstraram a diminuição da expressão do RNA mensageiro do PREPRO-EGF concomitantemente à redução da excreção urinária de EGF maduro. Por outro lado, evidenciou-se aumento da concentração de EGF solúvel no tecido renal em algumas destas situações, associado a elevação no número de seus receptores. Em humanos com quadro de IRA também se observou a redução de EGF urinário proporcional ao déficit de função renal³³⁻³⁵.

O conjunto destes fenômenos não é completamente compreendido e, apesar de possuir algumas ações adversas na hemodinâmica glomerular, grande número de estudos experimentais tem demonstrado que a administração exógena de EGF é capaz de acelerar a recuperação da função renal, promovendo o aumento da síntese de DNA, a proliferação e a regeneração das células tubulares. Ele melhora o quadro histológico da necrose tubular aguda, reduz o seu tempo de duração e diminui a mortalidade^{36,37}.

IGF-I (Fator de Crescimento semelhante à Insulina-I)

Hoje sabemos que muitas das ações do hormônio do crescimento são mediadas através de polipeptídeos denominados de somatomedinas. Um destes é o IGF-I (somatomedina C), o qual está envolvido no desenvolvimento, no metabolismo e na proliferação de vários tecidos, incluindo o renal. Aproximadamente 90% do IGF-I sistêmico é produzido no fígado e circula ligado a proteínas carreadoras denominadas de IGFBP (fator de crescimento semelhante à insulina ligado a pro-

teínas), algumas delas também produzidas nos rins e que possuem a capacidade de modular a sua ação. IGF-I (70 aa) apresenta homologia com outro peptídeo, o IGF-II (67 aa), cuja exata função fisiológica permanece por ser elucidada. Ambas as proteínas apresentam também grande similaridade estrutural com a pró-insulina³⁸. Apesar dos resultados conflitantes, o IGF-I parece ser produzido nos ductos coletores medulares e corticais e pelas células mesangiais. Ele é essencial para o desenvolvimento de metanefros *in vitro* e seus receptores localizam-se no glomérulo, túbulos proximais e epitélio medular renal. Na acromegalia observamos hipertrofia glomerular e tubular proximal associado ao aumento do ritmo de filtração glomerular. A administração de GH (hormônio de crescimento) em ratos normais ou hipofisectomizados é capaz de aumentar a expressão de IGF-I renal; porém, discute-se o seu envolvimento nos mecanismos da hipertrofia compensatória. O IGF-I estimula a proliferação de células mesangiais e tubulares e a sua infusão *in vivo* aumenta o fluxo plasmático renal e o ritmo de filtração glomerular^{39,40}.

Em alguns trabalhos experimentais de IRA, observou-se aumento e redistribuição da expressão de IGF-I nas zonas de regeneração e a sua administração em ratos submetidos a isquemia acelerou a recuperação da função renal e a regeneração do epitélio tubular aliados à redução na mortalidade.

Além das ações benéficas sobre o ritmo de filtração glomerular e na proliferação celular, o IGF-I parece ter efeito anabólico atenuando o processo de catabolismo que acompanha a IRA⁴¹.

HGF (Fator de Crescimento do Hepatócito)

HGF foi primeiramente identificado e isolado a partir de plaquetas de ratos e se revelou em mitógeno para hepatócitos em cultura primária. O HGF maduro é derivado de seu precursor, o PREPRO-HGF (728 aa), por meio da ação de sua enzima conversora. Ele é um heterodímero composto por uma cadeia alfa e outra beta e possui homologia em torno de 40% com o plasminogênio. Seu receptor também apresenta atividade intrínseca de tirosinaquinase⁴².

Várias atividades biológicas foram relacionadas ao HGF: mitogênica, motogênica ("scatter factor"), morfogênica e atividade antitumoral. Sua expressão foi demonstrada em fibroblastos, endotélio vascular, células mononucleares, células musculares lisas, neurônios e células glias⁴³.

HGF estimula a síntese de DNA em células epiteliais renais além de promover a formação de ramificações tubulares. Durante o processo de tu-

bulogênese as células mantêm a polaridade apical e basolateral bem definida^{44,45}.

Em modelos experimentais de IRA (isquemia e nefrotoxicidade), ocorre aumento da expressão de RNA mensageiro e da proteína HGF que precede a síntese de DNA. Sua produção parece estar confinada ao interstício às custas de células endoteliais e macrófagos. Nestas situações, o nível sanguíneo e a concentração em outros órgãos intactos, como pulmão, baço e fígado, estão elevadas⁴⁶. O aumento da expressão extrarenal de HGF parece ser mediada por uma proteína liberada pelo rim lesado denominada de "injurina."

A administração exógena de HGF na IRA estimula a regeneração após o insulto, como demonstrado pela elevação da síntese de DNA, diminuição da creatinina e uréia e melhora histológica. Da mesma maneira, ele apresenta os mesmos efeitos benéficos na prevenção em modelos de isquemia e de nefrotoxicidade^{47,48}.

PDGF (Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas)

O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) é um dímero composto por duas cadeias polipeptídicas ligadas através de uma ponte dissulfídica (cadeias A e B). Ele existe em três formas biologicamente ativas: AA, AB, e BB. Em plaquetas humanas, cerca de 80% do PDGF estocado em grânulos são da forma AB⁴⁹.

PDGF é o principal mitógeno para as células mesangiais e é liberado, além das plaquetas, por monócitos e macrófagos tissulares, como também pelas próprias células mesangiais. Igualmente a outras citocinas, possui propriedades quimiotáticas para células inflamatórias⁵⁰.

Em modelo experimental de isquemia renal, observou-se elevação precoce na expressão de PDGF e a infiltração celular e a ativação de macrófagos têm sido demonstradas após injúria isquêmica e tóxica no tecido renal. Paralelamente, o processo de cicatrização é retardado em animais depletados de macrófagos⁵¹.

Portanto, apesar de o PDGF não exercer ação mitógena sobre as células tubulares renais, a sua liberação nos sítios de lesão pode contribuir para o processo de reparação através do recrutamento de células inflamatórias e na estimulação da produção de outros fatores de crescimento por células adjacentes, como os fibroblastos, por exemplo.

É evidente que este mecanismo de regeneração não está na dependência exclusiva de determinado elemento e sim da ação conjunta e coordenada de vários deles.

Ao longo desses anos, um intenso número de pesquisas vêm sendo desenvolvidas com o intuito

de se esclarecer a expressão e os mecanismos fisiopatológicos destes e outros fatores de crescimento na insuficiência renal aguda. Os conhecimentos disponíveis no momento, aliados às informações obtidas com protocolos clínicos em andamento, determinarão o verdadeiro potencial terapêutico farmacológico dos fatores de crescimento na IRA e se o seu uso ocasionará algum impacto positivo na morbidade e mortalidade que acompanham esta enfermidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TURNEY JH, MARSHALL DH, BROWN JOHN AM, ELLIS CM, PARSONS FM: The evolution of acute renal failure, 1956-1988. *Q J Med* 74:83-104, 1990.
2. BREZIS M, ROSEN S, EPSTEIN FH: Acute renal failure, in: *The Kidney*, 4th ed, edited by Brenner BM, Rector FC, New York, Saunders, 1991, pp 993-1062.
3. DAUGHARTY TM, UEKI IF, MERCER PF, BRENNER BM: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. Response to ischemic injury. *J Clin Invest* 53:105-116, 1974.
4. ARENDSHORST WJ, FINN WF, GOTTSCHALK CW: Pathogenesis of acute renal failure following renal ischemia in the rat. *Circ Res* 37:558-568, 1975.
5. BREZIS M, ROSEN S, SILVA P, EPSTEIN FH: Selective anoxic injury to thick ascending limb. An anginal syndrome of the renal medulla? *Adv Exp Med Biol* 180:239-249, 1984.
6. OLOF P, HELLBERG A, KÄLLSKOG Ö, WOLGAST M: Red cell trapping and renal blood flow. Differences between the cortex, outer and inner medulla. *Kidney Int* 40:625-631, 1991.
7. DONOHUE JF, VERKATACHALAN MA, BERNARD DB, LEWINSKY NE: Tubular leakage and obstruction after renal ischemia: structural-functional correlations. *Kidney Int* 13:208-222, 1978.
8. SCHOR N, ICHIKAWA I, RENNKE HG, TROY JL, BRENNER BM: Pathophysiology of altered glomerular function in aminoglycoside-treated rats. *Kidney Int* 19:288-296, 1981.
9. CONGER JD, FALK AS: Glomerular and tubular dynamics in mercuric chloride induced acute renal failure. *J Lab Clin Med* 107:281-289, 1986.
10. WOLFERT AI, LAVERI LA, RELLY KM, OKEN KR, OKEN DE: Glomerular hemodynamics in mercury-induced acute renal failure. *Kidney Int* 32:246-255, 1987.
11. WOLFERT AI, OKEN DE: Glomerular hemodynamics in established glycerol-induced acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 84:1967-1973, 1989.
12. DERAY G, MARTINEZ F, CACOUB P, BAUMELOU B, BAUMELOU A, JACOBS C: A role for adenosine, calcium and ischemia in radiocontrast-induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol* 10:316-322, 1990.
13. BACCALLAO R, FINE LG: Molecular events in the organization of renal tubular epithelium: from nephrogenesis to regeneration. *Am J Physiol* 257: F913-F924, 1989.
14. BONVENTRE JV: Mechanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 43:1160-1178, 1993.
15. MOLITORIS BA: Cellular basis of ischemic acute renal failure, in: *Acute Renal Failure*, 3th ed, edited by Lazarus JM, BM Brenner BM, New York, Churchill Livingstone Inc, 1993, pp 1-32.
16. FISHER DB, BADR KF: Renal circulatory and nephron function in experimental acute renal failure, in: *Acute Renal Failure*, 3th ed, edited by Lazarus JM, BM Brenner BM, New York, Churchill Livingstone Inc, 1993, pp 53-68.
17. LEWERS DT, MATHEW TH, MAHER JF: Long term follow-up of renal function and histology after acute tubular necrosis. *Ann Intern Med* 73:523-529, 1970.

18. PRESCOTT LF: The normal urinary excretion rates of renal tubular cells, leucocytes and red blood cells. *Clin Sci* 31:425-435, 1966.
19. SOLEZ K, MOREL-MARROGER L, SRAER JD: The morphology of "acute tubular necrosis" in man: analysis of 57 renal biopsies and comparison with the glycerol model. *Medicine (Baltimore)* 53:362-375, 1979.
20. GRABER M, LANE B, LAMINA R: Bubble cells: renal tubular cells in the urinary sediment with characteristics of viability. *J Am Soc Nephrol* 1:999-1005, 1991.
21. ARENDS MJ, WYLLIE AH: Apoptosis: mechanisms and roles in pathology. *Int Rev Exp Pathol* 32:223-235, 1991.
22. OLSEN S, BURDICK JF, KEOWN PA, WALLACE AC, RACUSEN LG, SOLEZ K: Primary acute renal failure ("acute tubular necrosis") in the transplanted kidney: morphology and pathogenesis. *Medicine (Baltimore)* 68:173-181, 1989.
23. TOBACK FG: Regeneration after acute tubular necrosis. *Kidney Int* 41:226-246, 1992.
24. BURRIDGE K, FATH K, KELLY T: Focal adhesions: transmembrane junctions between the extracellular matrix and cytoskeleton. *Ann Rev Cell Biol* 4:487-493, 1988.
25. KARTHA S, TOBACK FG: Adenine nucleotides simulate migration in wounded cultures of Kidney epithelial cells. *J Clin Invest* 90:288-292, 1992.
26. YARDER Y, ULRICH A: Molecular analysis of signal transduction by growth factors. *Biochemistry* 27:3113-3119, 1988.
27. OLSEN PS, NESRO E, POULSEN SS, HANSSSEN F, KIRKEGAARD P: Renal origin of rat urinary epidermal growth factor. *Regul Pept* 10:37-45, 1984.
28. SALIDO EC, LACKSMANAN J, FISHER DA, SHAPIRO LJ, BARAJAS L: Expression of epidermal growth factor in the rat kidney. An immunocytochemical and *in situ* hybridization study. *Histochemistry* 96:65-72, 1991.
29. LEVINE L, HASSID A: Epidermal growth factor stimulates prostaglandin biosynthesis by MDCK cells. *Biochem Biophys Res Commun* 76:1181-1187, 1977.
30. MULLIN JM, MACGUINN MT: Epidermal growth factor-induced mitogenesis in the Kidney epithelial cells (LLC-PK1). *Cancer Res* 48:4886-4891, 1988.
31. VEHASKARI VM, HERING-SMITH KS, MOSKOWITZ DW: Effect of epidermal growth factor on sodium transport in the cortical collecting tubule. *Am J Physiol* 256:F803-809, 1989.
32. HARRIS RC, HOONER RL, JACOBSON HR, BADR KF: Evidence for glomerular actions of epidermal growth factor in the rat. *J Clin Invest* 82:1028-1035, 1988.
33. SCHAUDIES RP, JOHNSON JP: Increased soluble EGF after ischemia is accompanied by decrease in membrane-associated precursors. *Am J Physiol* 264:F523-531, 1993.
34. SAFIRSTIEN R, ZELENITZ AZ, PRICE PM: Reduced renal prepro-EGF mRNA and decreased EGF excretion in ARF. *Kidney Int* 36:810-815, 1989.
35. TAIRA T, YOSHIMURA A, LISUKA K, IWASAKI S, IDEURA T, KOSHIKAWA S: Urinary EGF levels in patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 22 (5):656-661, 1993.
36. HUMES HD, CIESLINSKI DA, COIMBRA TM: Epidermal growth factor enhances renal tubule cell regeneration and repair and accelerates recovery of renal function in postischemic acute renal failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:1757-1769, 1989.
37. COIMBRA TM, CIESLINSKI DA, HUMES HD: Epidermal growth factor accelerates renal repair in a mercuric chloride nephrotoxicity. *Am Physiol Soc* 28:F438-F449, 1990.
38. ROTWEIN P: Structure, evolution, expression and regulation of insulin-like growth factors I and II. *Growth Factors* 5:3-13, 1991.
39. MATEJKA GL, ERIKSSON PS, CARLSON B, JENNISCHE E: Distribution of IGF-I mRNA and IGF-I binding sites in the rat kidney. *Histochemistry* 97:173-180, 1992.
40. HAMMERMAN MR: The growth hormone-insulin-like growth factor axis in the kidney. *Am J Physiol* 257:F503-F514, 1989.
41. DING H, KOPPLE JD, COHEN A: Recombinant human insulin-like growth factor I accelerates recovery and reduces catabolism in rats with ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 91:2281-2287, 1993.
42. NAKAMURA T, TERAMOTO H, ICHIHARA A: Purification and characterization of hepatocyte growth factor from rat platelets for nature parenchymal hepatocytes in primary cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:6489-6493, 1986.
43. GHERARDI E, STKEN M: Hepatocyte growth factor-scatter factor: mitogen, motogen and Met. *Cancer Cells* 3:227-234, 1991.
44. SANTOS OFP, MOURA LA, ROSEN EM, NIGAM S: Modulation of HGF-induced tubulogenesis and branching by multiple phosphorylation mechanism. *Dev Biol* 159:535-548, 1993.
45. SANTOS OFP, NIGAM S: HGF-induced tubulogenesis and branching of epithelial cells is modulated by extracellular matrix and TGF-beta. *Dev Biol* 160:293-307, 1993.
46. KONO S, NAGAIKE M, MATSUMOTO K, NAKAMURA T: Marked induction of hepatocyte growth factor mRNA in intact kidney and spleen in response to injury of distant organs. *Biochem Biophys Res Commun* 186:991-998, 1992.
47. MILLER SB, MARTIN DR, KISSANE J, HAMMERMAN MR: Hepatocyte growth factor accelerates recovery from acute ischemic renal injury in rats. *Am J Physiol* 266:F129-F134, 1994.
48. KAWAIDA K, MATSUMOTO K, SHIMAZU H, NAKAMURA T: Hepatocyte growth factor prevents acute renal failure and accelerates renal regeneration in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:4357-4361, 1994.
49. ROSS R, RAINES EN, BOWEN-POPE DF: The biology of platelet-derived growth factor. *Cell* 46:155-169, 1986.
50. SHULTZ PJ, DECORLETO PE, SIBER BJ, ABOUD HE: Mesangial cells express PDGF mRNAs and proliferate in response to PDGF. *Am J Physiol* 255:F674-F684, 1988.
51. RICHE DW: The multiple roles of macrophages in wound healing, in: *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*, 2nd ed, edited by Clark RAF, Henson PM, New York, Plenum, 1988, pp 213-239.

ENSINAMENTOS DA FISIOPATOLOGIA APLICADOS À TERAPÊUTICA DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA POR LEPTOSPIROSE

Maurício Younes-Ibrahim



INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma infecção aguda, transmitida por roedores silvestres e urbanos, que representa um grave problema de saúde pública para os países em desenvolvimento, especialmente aqueles localizados na zona tropical do planeta. No Brasil, as condições precárias de habitação e de saneamento, especialmente as verificadas nas favelas das grandes cidades, perpetuam as endemias e favorecem a eclosão das epidemias após as enchentes e inundações. A leptospirose é uma doença de notificação compulsória e de grande incidência nas regiões sudeste, norte e nordeste do país.

O comportamento epidemiológico da leptospirose no Estado do Rio de Janeiro, no período de 1986 a 1996, mostra uma média de 232 casos notificados anualmente, com exceção dos anos de 1988 e 1996, marcados por epidemias, que registraram 1.676 e 2.564 casos, respectivamente. A vulnerabilidade da população para a infecção leptospirótica pode ser avaliada pela sua incidência na epidemia do Município do Rio de Janeiro em 1996 que, no seu auge, atingiu cerca de 180 casos/milhão de habitantes/mês. Em geral, a infecção acomete preferencialmente os adultos do sexo masculino e a sua letalidade global varia de 8 a 30%, em função da virulência das cepas infectantes e da qualidade do atendimento médico prestado ao paciente. Nas formas mais graves, a mortalidade aumenta: dos 140 pacientes que adquiriram a doença de Weil (leptospirose com nefropatia ictero-hemorrágica) na cidade do Rio de Janeiro, durante a epidemia de 1996, 81 (58%)

evoluíram para o óbito com a presença de insuficiência renal aguda (IRA) associada sobretudo a hemorragia pulmonar.

Não existem dados disponíveis sobre a incidência de insuficiência renal aguda por leptospirose (IRAL) no Brasil. Algumas séries oriundas de diferentes Estados (Alagoas, Bahia, Ceará, Minas Gerais, Pará, Pernambuco, Rio de Janeiro e São Paulo) confirmam que esta é uma importante causa de IRA no nosso meio e que, em função dos índices pluviométricos, as incidências regionais podem ser aproximar daquelas descritas por autores asiáticos, que incriminam a IRAL por até 40% dos seus casos de IRA¹.

O agente etiológico da leptospirose é uma espiroqueta pertencente à espécie *L. interrogans*. No Brasil, o sorogrupo *Icterohaemorrhagiae*, com seus sorotipos mais comuns, *icterohaemorrhagiae* e *copenhageni*, são as principais responsáveis pela doença no homem. O rato Norvegicus é o principal vetor da leptospirose e, uma vez infectado, elimina as bactérias pela urina e contamina as coleções líquidas do solo. A leptospira penetra no organismo humano através da pele (principalmente se escarificada) e das mucosas (ocular, nasofaríngea e intestinal).

A característica da leptospirose é ser uma doença infecciosa aguda, multissistêmica, com grande pleomorfismo clínico, capaz de produzir disfunções teciduais e multiorgânicas graves. Com um caráter transitório, à exceção dos casos fatais, as disfunções regridem completamente, sem deixar seqüelas clínicas, funcionais ou histopatológicas.

Apesar do desenvolvimento da microbiologia e da biologia celular, ainda existem muitas lacunas na compreensão dos mecanismos pelos quais a leptospira interage com o hospedeiro no desenvolvimento da leptospirose. Entretanto, nos últimos anos, significativos avanços foram feitos no conhecimento desta interação e a utilização destes novos conceitos, como veremos a seguir, pode resultar em benefício efetivo para a terapêutica dos pacientes leptospiróticos.

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

TOXINAS LEPTOSPIRÓTICAS

O mecanismo de lesão celular da leptospirose permanece incompreendido desde o início do século. A hipótese de citotoxicidade advinda da leptospira é, sem dúvida, a mais atraente para explicar a origem dos fenômenos. Contudo, por muitos anos, a demonstração científica desta hipótese permaneceu restrita a efeitos biológicos de alguns componentes bacterianos, pouco significativos e incapazes de justificar a complexidade clínica da doença. O papel de uma endotoxina na fisiopatologia das leptospiroses assumiu nova dimensão após os estudos realizados em modelos de transporte de membrana celular, nos quais os componentes extraídos da bactéria apresentaram interação molecular específica com a enzima $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}^2$.

Lipopolysaccharide-like (LLS)

A leptospira é uma bactéria que, embora não seja corada pelo método de Gram, não possui comportamento característico de uma bactéria gram-negativa e, do ponto de vista filogenético, é considerada mais próxima das bactérias gram-positivas. A leptospira é revestida por um envelope externo (EE) que é composto por proteínas e substâncias "lipopolysaccharide-like" (LLS) e que representam cerca de 15% de seu peso seco. A capacidade antigênica do EE é conhecida e suas moléculas, que induzem uma resposta imunológica protetora, são utilizadas para a elaboração de vacinas. Os LLS das leptospiroses diferem dos lipopolissacarídeos (LPS) clássicos das *Enterobacteriaceae* pela sua estrutura³⁻⁵ e pelas suas propriedades biológicas⁵⁻⁸. Ao contrário do que acontece com as enterobactérias, o lipídeo A da leptospira não é tóxico e nem pirogênico⁹, mas produz algumas respostas biológicas semelhantes aos LPS, como a ativação de macrófagos e interleucina (IL-1) e a indução da produção de *interferon*¹⁰. Quando extraídos da *L. copenhageni*, os LLS pro-

duzem agregação plaquetária causando trombocitopenia *in vitro* e *in vivo*¹¹. Esta agregação tem sido proposta como causa de coagulação intravascular disseminada, o que é potencialmente importante na patogênese da leptospirose. LLS isolados de diferentes sorotipos têm diferentes atividades biológicas. Os LLS são homoganeamente distribuídos no envoltório externo do leptospira e os anticorpos monoclonais dirigidos contra os LLS aglutinam estas bactérias.

Glicolipoproteína (GLP)

A GLP é uma endotoxina bacteriana, extraída da parede da *L. interrogans*, cujo primeiro efeito biológico descrito foi a citotoxicidade sobre fibroblastos *in vitro*⁸. Desde então, o papel fisiopatológico da GLP permaneceu latente, apesar de os estudos imuno-histoquímicos demonstrarem a presença de depósitos teciduais granulares marcados por anticorpos anti-GLP no fígado e rins de animais leptospiróticos¹²⁻¹⁴. Nestes tecidos, a produção de GLP seria resultante da lise das leptospiroses que colonizam o parênquima. Posteriormente, a demonstração de um efeito citotóxico específico por meio da inibição da atividade das diferentes isoformas da enzima $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ caracterizou a GLP como uma endotoxina bacteriana potencialmente nociva para todas as células do organismo². Esta toxicidade é reforçada pelo fato de que os órgãos de maior expressão histopatológica no curso da leptospirose (fígado e rim), apresentam grande presença de GLP. Recentemente, a purificação do princípio ativo da GLP revelou serem os ácidos graxos insaturados não-esterificados (oléico-C18 e palmitoléico-C16) as frações responsáveis pelos efeitos tóxicos da GLP sobre a $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ¹⁵. Torna-se importante salientar que o mecanismo de inibição da GLP não é semelhante ao da ouabaína¹⁶ e que a endotoxina possui uma especificidade molecular para a $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ maior do que aquela apresentada pelos glicosídeos cardíacos¹⁷.

Hemolisinas

A propriedade hemolítica apresentada pelas leptospiroses é resultante da ação das fosfolipases, que são produzidas pela bactéria^{18,19} e recuperadas nos meios de cultura¹⁹⁻²¹. A fosfolipase A é encontrada em culturas de cepas saprófitas e de cepas patogênicas e a esfingomielinase C, apenas em culturas de cepas patogênicas²². O fato de cepas variantes de um mesmo sorogrupo (*L. pomona*) exibirem maior atividade esfingomielinásica à medida que a sua virulência aumenta²³ tem sido

interpretado como uma evidência da participação das hemolisinas na virulência destas bactérias. Este efeito hemolítico apresenta intensidade variável sobre as células de diferentes espécies de mamíferos e esta diferença de sensibilidade tem sido atribuída às alterações nas composições lipídicas das membranas celulares, próprias de cada espécie.

ADERÊNCIA BACTERIANA

A capacidade de adesão das bactérias às células eucarióticas tem sido associada à virulência das leptospiros. Sempre precedidas de adesão bacteriana à superfície celular, as leptospiros produzem lesões visíveis nas culturas de células de linhagem renal e fibroblástica^{24,25}. Leptospiros do sorotipo *L. copenhageni*, *L. canicola* e *L. pomona*, que possuem grande virulência, são mais aderentes às células epiteliais renais em cultura que as leptospiros não virulentas^{26,27}. A aderência é um processo ativo dependente da viabilidade da bactéria, pois leptospiros inativadas perdem suas capacidades de adesão à matriz extracelular^{28,29}.

INVASÃO CELULAR

Ainda é questionável a capacidade da leptospora de sobreviver no interior das células eucarióticas. Está estabelecido, entretanto, que elas colonizam os tecidos no ambiente extracelular, entremendo-se às células epiteliais dos túbulos renais³⁰. Após a inoculação experimental intraperitoneal, as leptospiros são disseminadas por via hematogênica e, em 3 a 9h, já podem ser detectadas nos rins dos animais³¹. A membrana glomerular representa uma barreira à filtração dos microrganismos que, a partir dos vasos peritubulares, realizam um tropismo em direção ao trato urinário, atravessando o endotélio vascular e atingindo o lúmen dos túbulos renais. As bactérias podem penetrar entre as células e produzir disjunções dos espaços intercelulares ou das monocamadas das células basais endoteliais²⁵ e do epitélio tubular renal.

IRA DA LEPTOSPIROSE: ESTADO ATUAL DO CONHECIMENTO FISIOPATOLÓGICO

Do ponto de vista histopatológico, a IRA da leptospirose é uma entidade clínica decorrente de alterações estruturais que são eminentemente tubulares³²⁻³⁵. Os glomérulos costumam estar normais, embora raros casos de glomerulonefrite proliferativa tenham sido descritos³¹. No homem, não existem lesões vasculares importantes nem no território venoso nem no arterial. Na microscopia

óptica dos rins, fica patente que a IRA se desenvolve com padrões de nefrite tubulointersticial e de necrose tubular aguda, entidades que, na leptospirose, não raramente se desenvolvem simultaneamente. As lesões tubulares concentram-se nos túbulos contornados proximais e distais e, como as lesões não são homogêneas, é comum encontrarmos túbulos intactos permeando túbulos degenerados e ainda, num mesmo túbulo, células íntegras ladeando células com alterações que vão desde a tumefação até a necrose celular. O infiltrado intersticial, que é inespecífico e pode ser acompanhado de hemorragias focais, tem uma distribuição preferencialmente periglomerular e perivascular. A imunofluorescência pode ser positiva com raros depósitos de IgM, IgG e C3 nos vasos, túbulos e interstício. Através de imunohistoquímica, os antígenos das leptospiros podem ser verificados nos tecidos renais humanos e de animais experimentais^{12-14,34,35}.

Apesar do padrão histopatológico ser comum a outras IRA de diferentes etiologias, a IRA da leptospirose cursa clinicamente com algumas características próprias, como a ausência de correlação entre a IRA e o grau de icterícia, a presença de um estado hipovolêmico e hipotensivo com baixa resistência periférica e a potencial presença de mioglobinúria. Entretanto, a característica mais marcante da IRA da leptospirose se refere ao comportamento eletrolítico, com presença de normo ou hipocalemia, a despeito do estado hipercatabólico e da IRA³⁶⁻³⁹. Embora a IRA da leptospirose possa cursar com formas oligúricas e não-oligúricas, a hipocalemia paradoxal costuma ser mais intensa nos pacientes oligúricos³⁶. Numa série de 55 pacientes com leptospirose, estudamos os níveis de potássio intra-eritrocitários e agrupamos os resultados de acordo com a presença ou não de IRA^{37,40}. Este estudo foi realizado com o objetivo de verificar se a hipocalemia que se desenvolve na doença leptospirótica seria resultante de uma redistribuição compartimental do potássio (do meio extra para o intracelular) ou uma consequência da depleção iônica de ambos os compartimentos intra e extracelulares. Os eritrócitos foram escolhidos pelas seguintes razões:

1. Por serem células representativas do metabolismo iônico celular no organismo;
2. Por se acreditar que seus conteúdos de potássio reflitam a quantidade de potássio corporal total;
3. Pela facilidade de obtenção destas células e
4. Por estarem presentes difusamente no organismo e, conseqüentemente, manterem contato com diversas substâncias circulantes (toxinas, hormônios etc.) no curso da leptospirose.

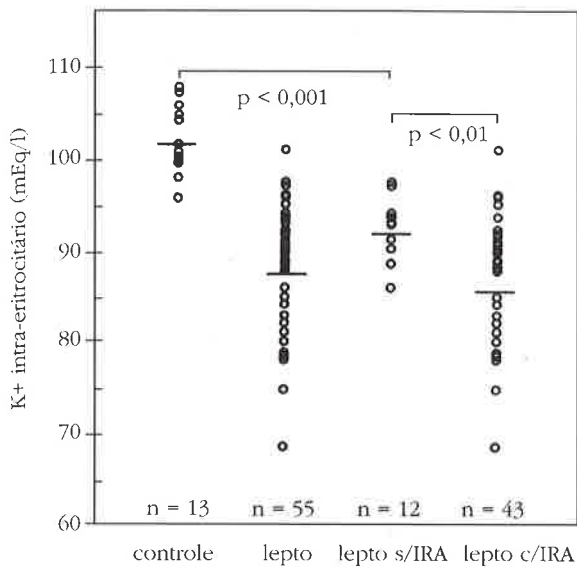


Figura 19.1 – Dosagem dos níveis de potássio intra-eritrocitário em pacientes leptospiróticos (portadores ou não de Insuficiência Renal Aguda) comparados ao grupo controle. Foram estudados 55 pacientes com leptospirose diagnosticada por microaglutinação (MAT) 53 *L. icterohaemorrhagiae* e 2 *L. canicula*. O conteúdo intra-eritrocitário foi determinado conforme técnica descrita na ref. 82. Indivíduos saudáveis serviram como controle¹³. Pacientes leptospiróticos portadores de IRA apresentaram níveis de potássio intra-eritrocitário significativamente menores que os leptospiróticos sem IRA ($p \leq 0,01$) do que os do grupo controle ($p < 0,001$).

Conforme representado na figura 19.1, os indivíduos leptospiróticos apresentaram valores de potássio intra-eritrocitários significativamente menores do que os do grupo controle. Curiosamente ainda, os pacientes com leptospirose sem IRA possuíam valores de potássio intra-eritrocitário maiores do que os portadores de IRA. Os dados obtidos reduzem a possibilidade de translocação do íon para o meio intracelular e indicam que a depleção do potássio intracelular é progressivamente maior quanto mais grave a leptospirose se apresenta. Como os valores verificados nos níveis de potássio sérico destes pacientes acompanharam a mesma tendência do potássio intracelular, fica altamente sugestiva a hipótese de que os pacientes leptospiróticos apresentem uma diminuição do potássio corporal total. A elevada fração de excreção de potássio, verificada por Seguro et al.³⁶, no primeiro dia da internação hospitalar de pacientes com IRA L, sugere ainda que o rim possa ter uma participação importante nas perdas de potássio (numa fase inicial ou mesmo pré-clínica) da leptospirose. O passo seguinte seria conhecer o mecanismo pelo qual os pacientes leptospiróticos desenvolvem depleção de potássio (intra e extracelular) e excreção urinária elevada de po-

tássio. Neste sentido, devemos nos voltar para as evidências fornecidas pelos estudos da fisiopatologia celular da leptospirose.

Considerando que a leptospirose é uma doença sistêmica (capaz de produzir disfunções em diferentes tecidos) e que acomete praticamente todos os animais das espécies superiores, o seu mecanismo fisiopatológico celular deve passar, obrigatoriamente, por uma via ubiqüitária, que não pode ser exclusiva de nenhum tecido, órgão ou espécie. Neste aspecto, a inibição da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ pela GLP preenche vários requisitos pois representa um alvo potencialmente vulnerável presente em todas as células eucarióticas.

Outra questão importante se refere ao acesso da GLP às células e a biodisponibilidade da endotoxina (GLP). Conforme foi demonstrado *in vitro*, a presença de albumina abole o efeito citotóxico da GLP e, conseqüentemente, reduz o seu efeito potencial através da circulação sangüínea *in vivo*. Assim, os órgãos onde as leptospirosas se implantam (sobretudo o rim e o fígado) seriam, teoricamente, os mais vulneráveis à ação da GLP. A intensidade de colonização dos leptospirosas em cada tecido representa, na verdade, a carga potencial de geração de GLP (de citotoxicidade) local. A estimativa obtida em estudos experimentais é de que os rins possam conter cerca 10^{10} bactérias/g de tecido⁴⁰, uma quantidade expressiva e capaz de gerar GLP em concentrações suficientes para inibir intensamente a atividade $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ *in vitro* ($\text{IC}_{50} = 50\mu\text{g}$ proteína GLP/ml)². Conforme demonstrado na figura 19.3, a incubação de células tubulares com GLP produz uma inibição em suas atividades $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. Este efeito é dose-dependente e foi verificado tanto em células renais de ratos como de coelhos¹⁶. Testada sobre a atividade de enzimas obtidas de diferentes tecidos, todas as isoformas da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ se mostraram vulneráveis ao efeito inibidor da GLP¹⁶.

Diferentemente da ouabaína e das substâncias “ouabain-like”, a GLP não apresenta diferença significativa de sensibilidade entre as isoformas da enzima $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. Este fato se constitui numa observação importante para o entendimento dos efeitos da GLP *in vivo*, quando comparados aos efeitos digitálicos. Numa mesma espécie, os glicosídeos cardíacos têm uma afinidade 100 vezes maior pela isoforma de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ presente no miocárdio (α_3) do que para a isoforma renal e hepática (α_1). Por este motivo, mesmo em condições de intoxicação, muito antes de produzir efeitos fisiopatológicos marcantes nestes órgãos, os digitálicos induzem a arritmias cardíacas fatais. Além disso, existe uma diferença marcante de biodisponibilidade entre estes inibidores, pois

a distribuição orgânica dos digitálicos é praticamente homogênea, enquanto que o acesso da GLP às células é dependente do tropismo da bactéria para os tecidos e da intensidade da lise bacteriana.

GLP E O RIM

Vários estudos feitos em tecidos animais^{13,14,31,34} e humanos³¹⁻³³ mostraram a presença de leptospiras ou de seus antígenos no tecido renal durante a leptospirose. Como a GLP é um componente estrutural da parede da leptospira, só é liberada nos tecidos quando ocorre a ruptura da bactéria, ou seja, a GLP é uma endotoxina não secretada pelas bactérias. Em infecções experimentais, a presença de GLP foi constatada no rim, por imunofluorescência^{14,35}. Cronologicamente, a detecção da GLP nos tecidos coincide com o aparecimento da resposta imunológica específica do hospedeiro, o que acontece no final da fase septicêmica e início da fase imune da doença. Nos rins, fígado, vasos e pulmões, a GLP foi detectada ou dentro dos macrófagos, ou livre no interstício, ou aderida às células endoteliais e parenquimatosas. A intensidade de marcação destes antígenos predomina nas regiões dos tecidos que estão histopatologicamente mais afetadas.

Provavelmente, os rins são os órgãos que recebem a maior carga de bactérias durante a infecção leptospirótica e, conseqüentemente, seriam os tecidos mais colonizados. A existência de uma circulação sangüínea exuberante favorece o aparecimento precoce das bactérias no interstício renal, desencadeando distúrbios na função renal que vão desde alterações hidroeletrolíticas leves até a insuficiência renal aguda (IRA).

A exemplo de outros inibidores da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (ouabaína, mercúrio ou substância "ouabain-like"), a GLP é potencialmente capaz de produzir natriurese e caliurese⁴¹⁻⁴⁴ compatíveis com o aumento da excreção fracional de sódio e de potássio verificado durante a fase inicial da leptospirose humana³⁶ e em cobaias⁴⁵. Como a reabsorção tubular de sódio é primariamente gerada pela $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, uma inibição na atividade desta enzima aumentaria a excreção fracional de sódio. Por sua vez, a reabsorção tubular de potássio é acoplada à reabsorção do sódio em todos os segmentos do néfron, exceto no túbulo coletor. Assim, nos pacientes leptospiróticos, a inibição da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ pela GLP poderia contribuir para aumentar a excreção fracional de potássio, participando assim do desenvolvimento da hipocalcemia paradoxal⁴⁶.

Ainda que todos os segmentos do néfron possam ser lesados durante a leptospirose, são os túbulos contornados proximais as estruturas mais acometidas na doença. Assim, é também possível que a maioria dos efeitos inibidores da GLP esteja focalizada sobre estes segmentos. Os túbulos proximais são a sede da maioria dos estudos experimentais referentes à fisiopatologia da necrose tubular aguda (NTA)⁴⁷⁻⁵². A agressão da célula tubular proximal, seja por isquemia⁵¹, seja por exposição aos digitálicos cardíacos⁴⁹, produz prontamente um edema celular, acompanhado de queda nas concentrações intracelulares de potássio e da elevação das concentrações citosólicas de sódio e de cloro^{51,52}. Assim, o aumento do sódio intracelular nos túbulos proximais é uma constante nos diferentes modelos experimentais de IRA. Ele aparece prematuramente e reflete uma deficiência no funcionamento da enzima $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, seja por bloqueio primário (digitais), seja por conseqüência da insuficiência de ATP (isquemia)^{48,49}. Este aumento de sódio citosólico resulta na despolarização da membrana, na redução da força eletromotriz para todos os transportes apicais sódio-dependentes, na redução do pH intracelular e no aumento do cálcio intracelular⁵³. Por sua vez, a elevação do cálcio citosólico está implicada em diferentes alterações no metabolismo celular, como a ativação das enzimas mitocondriais do metabolismo oxidativo, ativação das fosfolipases⁵⁴ e da $\text{Ca}^{++}\text{-ATPase}$, e a geração de xantina-desidrogenase pelas proteases ativadas pelo cálcio⁴⁷. Portanto, uma inibição primária da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ das células renais é suficiente para reproduzir os eventos e alterações celulares similares àquelas verificadas nos modelos experimentais de IRA tóxica e isquêmica⁴⁷ (Fig. 19.2). Embora os mecanismos de agressão renal na leptospirose sejam complexos e multifatoriais e o modelo de lesão tubular pela GLP ainda não tenha sido formalmente demonstrado, a inibição da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ tubular pela endotoxina representa potencialmente uma via inicial para a fisiopatologia celular da insuficiência renal da leptospirose e, portanto, não deve ser negligenciada.

EFEITOS RENAIIS DA HIPOCALEMIA

O estado de hipocalcemia, por si só, é capaz de provocar profundas alterações na função e na estrutura do tecido renal⁵⁵⁻⁵⁸. As conseqüências renais da hipocalcemia vão desde as reduções da capacidade de concentração urinária⁵⁶ e da filtração glomerular⁵⁷ até mesmo o desenvolvimento de nefrite tubulointersticial⁵⁹. Como tem sido demonstrado nos modelos de nefrotoxicidade por aminoglicosídeos, a depleção de potássio poten-

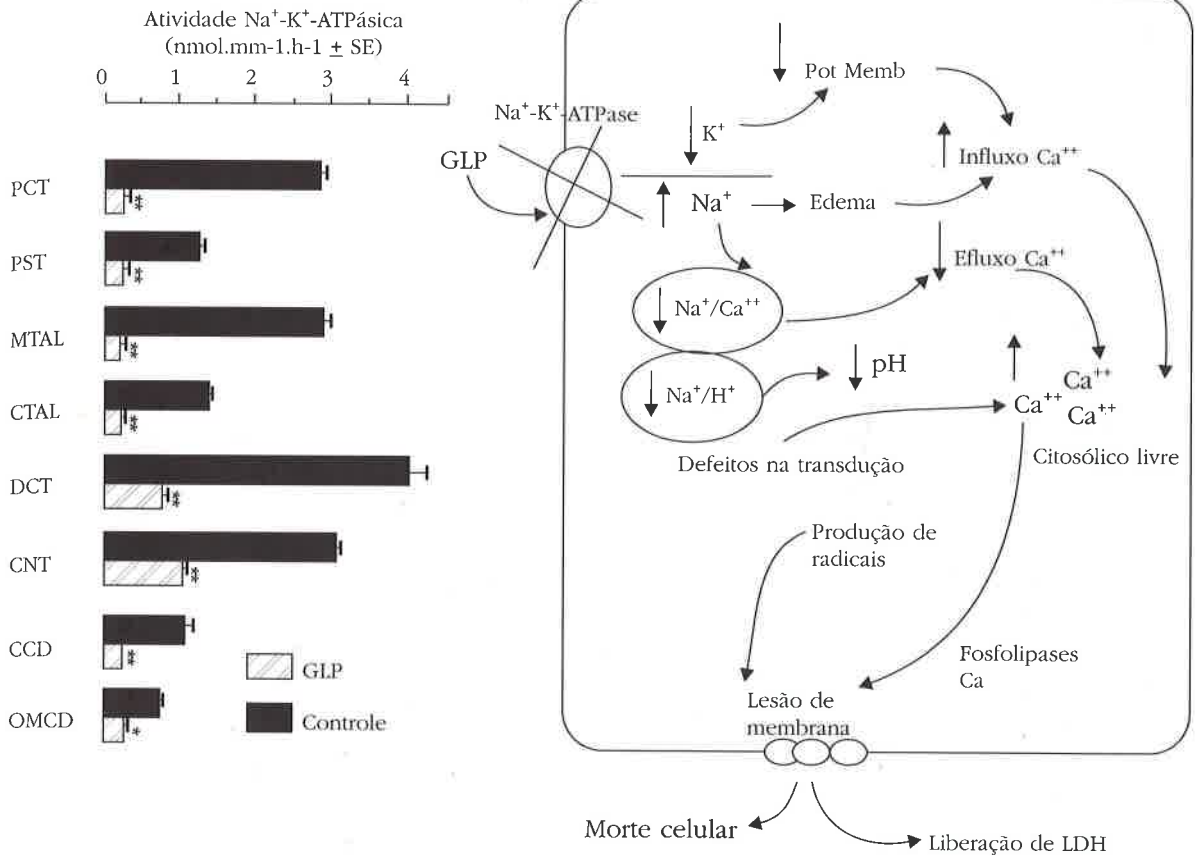


Figura 19.2 – Efeito da endotoxina leptospirótica sobre as atividades Na⁺-K⁺-ATPásicas dos diferentes segmentos dos néfrons – Atividade Na⁺-K⁺-ATPásica verificada nos segmentos de néfron de coelho microdissecados na ausência (barras negras) ou em presença de 350mg proteína GLP/ml (barras estriadas)¹⁰. Os valores são as médias ± SD. PCT e PST: túbulo contornado proximal e parte reta; MTAL e CTAL: porção medular e cortical da alça espessa ascendente de Henle; DCT, túbulo contornado distal; CNT: túbulo conector; CCD e OMCD: túbulo coletor cortical e medular. Os valores estatisticamente diferentes dos controles (ausência de GLP) foram determinados pelo teste t de Student: *, p < 0,25; **, p < 0,001. Representação esquemática das conseqüências celulares conseqüentes à inibição da Na⁺-K⁺-ATPase (explicação no texto).

cializa o efeito citotóxico da droga sobre as células tubulares renais. Além disso, reforçando a importância do íon, a suplementação com cloreto de potássio produz um efeito protetor para nefrotoxicidade da garamicina⁶⁰. Os conhecimentos adquiridos pela biologia celular moderna têm revelado que a hipocalcemia é um fator capaz de produzir disfunções celulares importantes no rim e em diferentes tecidos do organismo. Em condições fisiológicas, o organismo possui uma série de fatores reguladores das atividades Na⁺-K⁺-ATPásicas renais, dentre eles as substâncias “ouabain-like” que são produzidas no hipotálamo e nas supra-renais. Como estas substâncias competem com o potássio pelo seu sítio de fixação na enzima nos pacientes com leptospirose, a hipocalcemia potencializa o efeito das substâncias “ouabain-like” endógenas sobre a Na⁺-K⁺-ATPase. Esta potencialização aumenta o efeito sinérgico destes

hormônios com aqueles produzidos pela GLP. Portanto, a hipocalcemia pode ter um papel efetivo nas alterações celulares causados pela endotoxina leptospirótica, contribuindo assim para a agressão renal e para os sintomas clínicos da leptospirose.

Uma questão classicamente levantada contrapondo o papel da hipocalcemia nas lesões renais da leptospirose é o fato de a infecção não produzir as alterações histopatológicas tubulares características da nefropatia hipocalcêmica. A explicação para a ausência destas lesões pode estar nas peculiaridades das circunstâncias fisiopatológicas. Na hipocalcemia não leptospirótica, as células tubulares têm suas enzimas Na⁺-K⁺-ATPases aptas a reabsorverem o sódio (e conseqüentemente o potássio) que atinge a luz tubular, enquanto que, na hipocalcemia da leptospirose, o bloqueio da atividade Na⁺-K⁺-ATPásica incapacitaria as células tubulares para este trabalho.

HIPÓTESE FISIOPATOLÓGICA

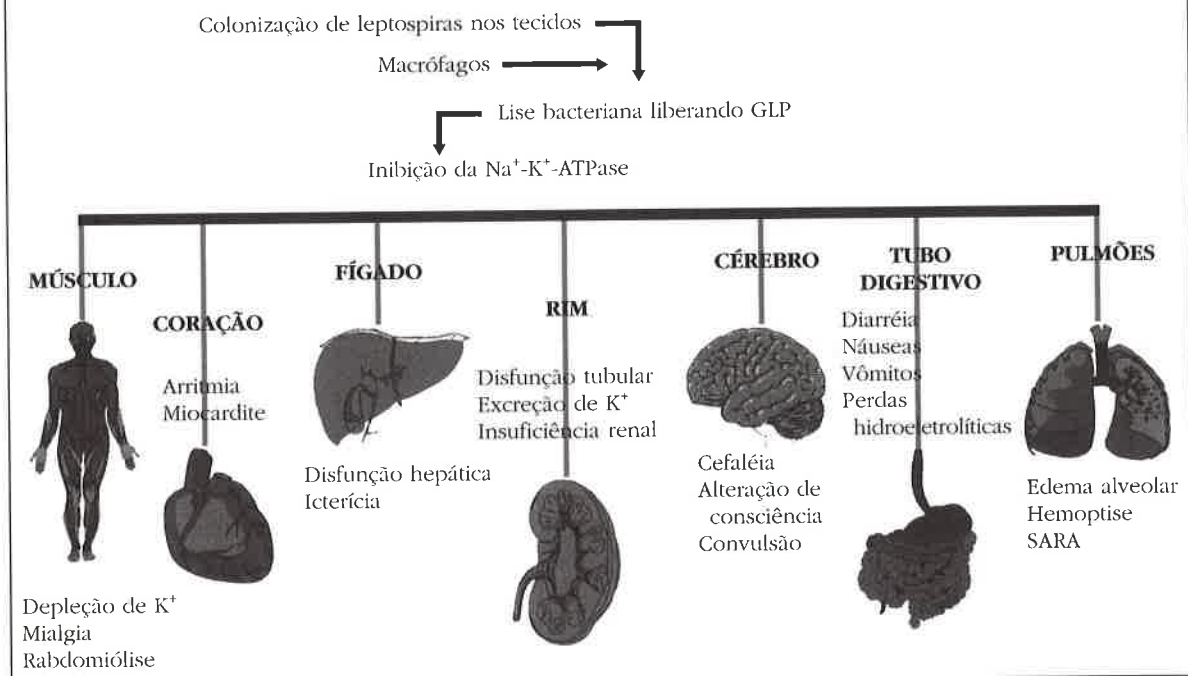


Figura 19.3 – Hipótese para a fisiopatologia celular da leptospirose.

EFEITOS POTENCIAIS DA INIBIÇÃO EXTRA-RENAL DA Na⁺-K⁺-ATPase

A inibição da atividade da Na⁺-K⁺-ATPase pode ter diferentes repercussões em função da sua intensidade e do tecido envolvido. Inibindo a bomba de sódio, a GLP bloqueia a principal via de entrada de potássio e de saída de sódio através da membrana celular. Como já foi mencionado, a consequência imediata desta inibição é a despolarização da membrana e a acumulação de sódio intracelular. Estas alterações podem produzir repercussões funcionais que são célula-específicas sobre as células excitáveis e as epiteliais (Fig. 19.3).

Células excitáveis

O efeito da inibição da Na⁺-K⁺-ATPase sobre as células excitáveis pode justificar diferentes manifestações clínicas no curso da doença leptospirótica, sobretudo os sintomas cardiovasculares, neurológicos e musculares.

Miocárdio – uma inibição moderada da Na⁺-K⁺-ATPase das células cardíacas (como é observada com doses terapêuticas de digitálicos) produz alterações no automatismo e na condução atrioventricular que são secundárias à redução da duração

do potencial de ação, aumentando a fase 4 da despolarização, diminuindo o potencial de repouso e alargando o período refratário⁶¹. Uma inibição mais importante, como as verificadas nos casos de intoxicação digitálica, acarreta o aparecimento de arritmias graves que evoluem para a assistolia prolongada e insuficiência circulatória aguda cardiogênica⁶². Os pacientes leptospiróticos, como nas intoxicações digitálicas, podem desenvolver a maioria das arritmias cardíacas⁶³⁻⁶⁶ acompanhadas ou não de distúrbios hemodinâmicos⁶⁷. Os estudos de correlação clínico-patológica realizados nos pacientes leptospiróticos mostraram que as alterações funcionais não são necessariamente acompanhadas de alterações histopatológicas primárias do miocárdio e, assim, as arritmias poderiam ser secundárias à hipocalcemia ou à própria inibição da Na⁺-K⁺-ATPase. Recentemente, temos verificado a presença focal de potenciais ventriculares tardios em pacientes com IRA por leptospirose, mesmo quando a eletrocardiograma convencional, ecocardiograma, bioquímica sanguínea e exame físico se encontram normais⁶⁸. As alterações de retardo focal na condução ventricular podem ser a tradução do efeito da GLP no miocárdio, refletindo a inibição da atividade Na⁺-K⁺-ATPásica cardíaca *in vivo*. Em al-

guns casos, a origem das arritmias é a própria hipocalcemia e a correção dos distúrbios eletrolíticos é o suficiente para restaurar a eletrofisiologia cardíaca.

Sistema nervoso – a inibição progressiva da atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ no tecido nervoso pode provocar alterações neurossensoriais variadas, tais como: cefaléia, sonolência, obnubilação, agitação e até mesmo coma^{69,70}. As alterações neurológicas são freqüentes no curso da leptospirose e podem resultar da incapacidade tanto de geração quanto de manutenção dos gradientes eletroquímicos por meio das membranas celulares. Como estes gradientes iônicos são responsáveis pelos potenciais de ação no sistema nervoso central e periférico, a toxicidade é baseada nos experimentos feitos *in vitro* que confirmam que a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ das células nervosas são vulneráveis à ação da GLP¹⁶.

Músculo esquelético – o acometimento da musculatura esquelética é bastante marcante desde o início da infecção leptospirótica: as mialgias são intensas e generalizadas e podem evoluir para a rbdomiólise^{71,72}. A participação da GLP neste processo poderia ser direta ou indireta. Agindo diretamente sobre as células musculares, a GLP é capaz de bloquear a entrada de potássio nas células e induzir uma diminuição do conteúdo intracelular do íon. O efeito indireto seria por meio da hipocalcemia que, pela indisponibilidade dos íons, também leva a redução do potássio intracelular.

Células epiteliais

As células epiteliais, por serem polarizadas, são sede de transportes iônicos contínuos entre os dois compartimentos líquidos que as cercam. A maioria destes transportes iônicos depende direta ou indiretamente do gradiente eletroquímico gerado através das membranas celulares pelos íons Na^+ . A redução ou a abolição deste gradiente pode ser obtida pela inibição da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ destas células, resultando em dupla conseqüência: alterando as funções metabólicas da própria célula (celular “housekeeping”) e repercutindo nas suas funções teciduais específicas (função homeostática). Teceremos, a seguir, algumas considerações sobre os potenciais efeitos da GLP sobre as células epiteliais de diferentes tecidos acometidos pela leptospirose.

Intestino – como os transportes realizados através dos enterócitos são dependentes do gradiente eletroquímico de sódio, uma inibição da bomba de sódio produz um efeito direto sobre o trânsito intestinal. A conseqüência imediata, é diarreia,

vômitos e dores abdominais, que são sintomas precoces tanto na leptospirose quanto da intoxicação digitalica⁶².

Fígado – os hepatócitos são células funcionalmente polarizadas que possuem um pólo basolateral em contato com os sinusóides hepáticos e um pólo apical ao nível dos canaliculos biliares. Estas células são sede dos transportes realizados entre os compartimentos plasmático, porta e biliar (a base para a formação da bile)⁷³⁻⁷⁶. Embora os mecanismos de transportes celulares envolvidos sejam ainda mal compreendidos, alguns transportadores são sabidamente dependentes do sódio (como por exemplo para os ácidos biliares conjugados) enquanto outros são sódio-independentes (como o da bromossulfaleína e bilirrubina). A inibição pela GLP da atividade $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ dos hepatócitos seria capaz de alterar os transportadores sódio-dependentes e, em conseqüência, afetar todo o metabolismo do hepatócito. Desta forma, a GLP poderia contribuir para o conjunto das disfunções hepáticas presentes na leptospirose.

Pulmão – por definição, os sistemas de reabsorção de água e de eletrólitos dos alvéolos pulmonares dependem da integridade estrutural e funcional de suas células. A partir dos alvéolos pulmonares, o transporte ativo de sódio (em direção ao interstício) gera um gradiente osmótico que é a força motriz necessária para a reabsorção dos fluidos alveolares⁷⁷⁻⁸⁰. Quando absorvidos para o interstício, estes fluidos são drenados pelos vasos sanguíneos e linfáticos, assegurando assim a viabilidade da luz alveolar. O transporte vetorial alveolointersticial de sódio é feito pelas células alveolares do tipo II. Estas células são polarizadas, pois possuem um canal de sódio apical e a enzima $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ basolateral⁷⁹. Como já foi claramente estabelecido, a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ dos pneumócitos tipo II é considerada a força motriz para o fluxo alveolointersticial de sódio e de água⁸⁰. Por esta razão, uma inibição da bomba de sódio dos pneumócitos tipo II pela GLP seria capaz alterar imediatamente o estado funcional da luz alveolar, que se traduziria por um edema intra-alveolar e de disfunções nas trocas dos gases respiratórios. Paralelamente, como fator potencial de agressão pulmonar na leptospirose devemos considerar a toxicidade do ácido oléico (ácido graxo insaturado não esterificado integrante do complexo GLP), cujo efeito tóxico sobre o endotélio vascular e os capilares pulmonares é comprovado, a ponto de ser utilizado nos de modelos experimentais da síndrome de angústia respiratória no adulto (SARA). Dados preliminares de nosso la-

boratório têm mostrado uma elevação significativa da concentração de ácido oléico no plasma de pacientes leptospiróticos.

IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

A estratégia terapêutica para o tratamento dos pacientes com IRA leptospirótica deve ser elaborada considerando-se as peculiaridades da doença com os objetivos de erradicar a infecção e restaurar o equilíbrio metabólico do paciente.

ANTIBIOTICOTERAPIA

Como a bactéria é a fonte de suas próprias endotoxinas, quanto mais cedo ela for erradicada, menor será a carga de endotoxina potencialmente gerada no organismo. Por este motivo, a utilização de antibioticoterapia é bastante eficaz, tanto como medida profilática como para uso terapêutico na fase inicial da doença. A leptospira é uma bactéria bastante vulnerável aos diferentes grupos de antibióticos e não se tem conhecimento do desenvolvimento de resistência por parte destes microrganismos. O emprego de penicilina cristalina, ampicilina, tetraciclina ou amoxicilina tem sido feito em diferentes séries da literatura. Alguns autores utilizam a antibioticoterapia apenas até o 4º dia de infecção, período onde os seus efeitos benéficos são mais evidentes. Entretanto, no controle do quadro infeccioso, preconizamos a penicilina cristalina na dose de 6 a 12 milhões de unidades/dia, iniciada o mais precocemente possível e independente do tempo de início da doença e da gravidade do quadro clínico, com os objetivos de erradicar as leptospiras dos tecidos e de esterilizar a urina dos pacientes (potenciais transmissores). Para os casos de alergia à penicilina, a segunda escolha recai sobre a tetraciclina e, se forem crianças ou gestantes, podemos usar cefalosporinas.

MEDIDAS GERAIS

A IRA da leptospirose pode ser acompanhada de uma variedade de manifestações clínicas, que vão desde a estabilidade clínica até as formas dramáticas com hemorragias pulmonares maciças. Mesmo quando aparentemente estáveis, os pacientes com IRA leptospirótica são potencialmente graves, sobretudo quando a IRA se acompanha de hemorragia pulmonar, que não raramente evolui com insuficiência respiratória aguda e necessita de assistência ventilatória mecanizada. Por este motivo, o ambiente ideal para o tratamento destes pacientes é uma unidade de tratamento intensivo.

Como medidas gerais, o paciente com IRA leptospirótica devem ter uma monitorização mínima de pressão arterial, diurese e pressão venosa central pois, usualmente, encontram-se hipovolêmicas e com baixa resistência periférica. Assim, quanto mais refinadas forem as informações sobre os parâmetros hemodinâmicos, mais criteriosa e adequada será a reposição de volume. A maioria dos pacientes necessita uma reposição hidroeletrólítica generosa, que deve ser feita de maneira cuidadosa para não precipitar edema pulmonar. Para minimizar este risco, o raio X de tórax e a gasometria arterial são mandatórias e a monitorização hemodinâmica invasiva se constitui numa opção importante.

Como o polimorfismo clínico dos pacientes leptospiróticos dificulta as avaliações prognósticas e os resultados das intervenções terapêuticas, estamos buscando uma tentativa de padronizar a avaliação clínica destes indivíduos. Temos utilizado o sistema de avaliação pelo APACHE II ("Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation")⁸¹ para quantificar a gravidade destes pacientes nas primeiras 24h de admissão hospitalar. Os resultados são preliminares e ainda não dispomos de dados suficientes para concluir sobre a validade deste sistema de avaliação nos pacientes leptospiróticos. Ainda assim, os índices de APACHE II verificados nos pacientes incluídos nas figuras 19.4A e 19.4B foram colocados na figura 19.4D para orientar o leitor sobre a gravidade clínica deste grupo de pacientes.

REPOSIÇÃO DE POTÁSSIO

Em vigência de IRA por leptospirose, na tentativa de elevar a perfusão renal e de restabelecer o potássio corporal total, preconizamos a reposição hidroeletrólítica com solução de Ringer-lactato acrescida de cloreto de potássio (KCl) 3 a 8g/dia. A reposição de potássio é feita, não somente nos casos de hipocalemia, mas também em todos os pacientes com potássio sérico abaixo de 5mEq/l. Isto exige uma monitorização rigorosa por meio dos níveis séricos de K⁺, que devem ser mantidos entre 4 e 5mEq/l. Obviamente, nos raros casos acompanhados de hipercalemia, a suplementação de potássio não deve ser instituída. Para melhor exemplificar a importância da reposição de potássio na leptospirose, encontram-se representados na figura 19.4 os parâmetros bioquímicos – creatinina (19.4A) e potássio sérico (19.4B) – volume urinário e avaliação fisiológica – APACHE II (19.4D) – de 11 pacientes leptospiróticos (10 deles com IRA). Estes indivíduos, a partir de suas internações hospitalares, recebem antibioticotera-

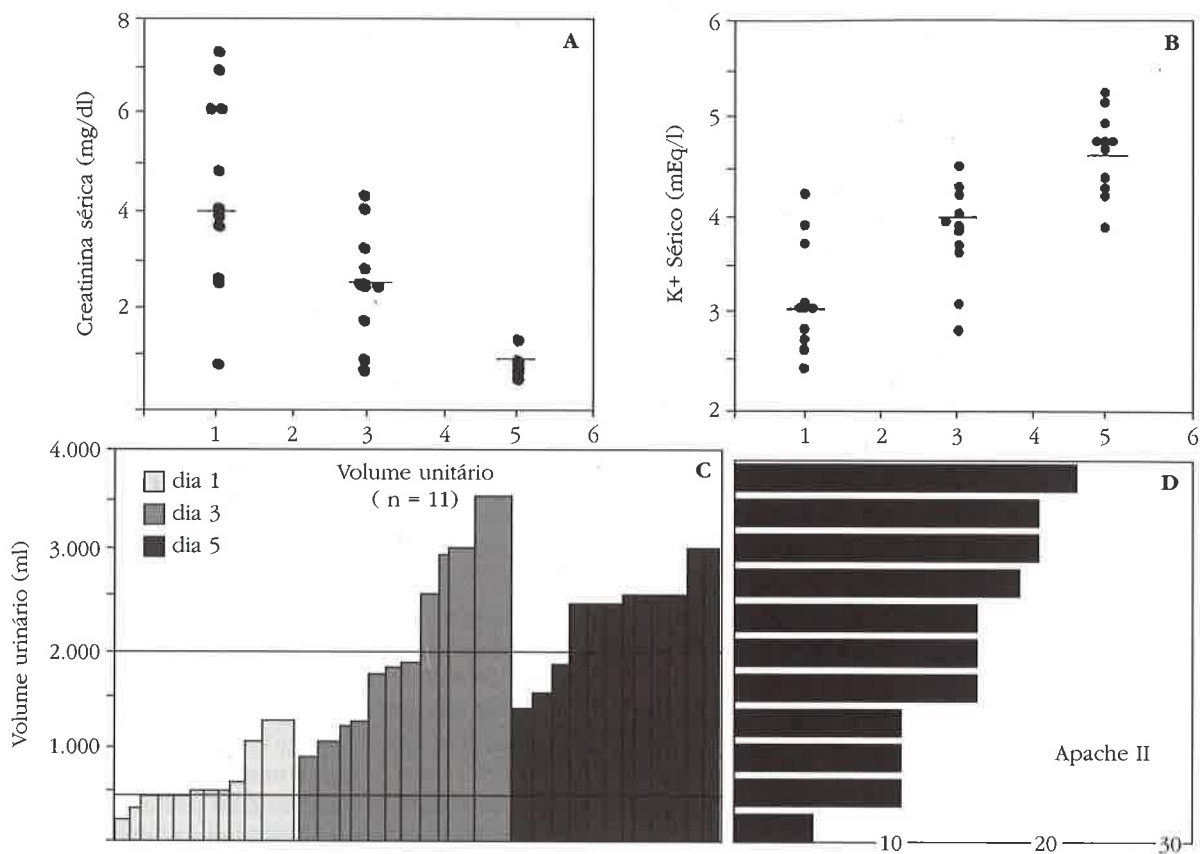


Figura 19.4 – Disfunção renal e potássio sérico em pacientes com leptospirose. Representação gráfica dos resultados evolutivos (1^o ao 5^o dia de internação) obtidos em 11 pacientes com leptospirose tratados com antibiótico e reposição hidroeletrólítica. Estes pacientes receberam entre 6 e 8 gramas diários de potássio nas primeiras 48h de internação. Na média, a função renal, representada pela creatinina sérica (A), se mostrou inversamente relacionada aos níveis séricos de potássio (B). A regressão da insuficiência renal foi acompanhada pelo aumento da diurese (C). Os índices de comprometimento dos parâmetros fisiológicos destes pacientes, obtidos nas primeiras 24h de hospitalização, são representados pelo APACHE II (D).

pia e uma reposição hidroeletrólítica baseada nos critérios acima (Ringer e KCl). Evolutivamente, pudemos observar que as concentrações séricas de potássio se elevaram progressivamente entre o primeiro e o quinto dia de hospitalização e foram simultaneamente acompanhadas pela queda das concentrações séricas de creatinina⁸². Desta forma, à medida que a função renal foi sendo recuperada, foram também restabelecidos os níveis fisiológicos de potássio no meio extracelular. Paralelamente, os débitos urinários destes pacientes, que eram em sua maioria oligúricos, tiveram aumentos progressivos, leptospirose atingindo a normo ou a poliúria (Fig. 19.4C). Os dados apresentados na figura 19.4 são considerados preliminares e, pela simplicidade dos resultados, seria prematuro tecer maiores especulações. Porém, a evolução favorável deste grupo de pacientes confirma que existe espaço para o tratamento conservador em alguns pacientes com IRA por leptospirose.

Como medidas complementares na correção da hipocalemia, os pacientes com IRA por leptospirose não devem receber diuréticos de alça, nem mesmo quando oligúricos, pelo risco de se agravar as conseqüências de depleção de potássio. Da mesma forma, a dopamina e os digitálicos devem ser evitados. A primeira por produzir diurese, caliurese e natriurese (inibindo $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ dos túbulos proximais) além de aumentar os riscos de arritmias cardíacas. A segunda porque, sobretudo em condições de hipocalemia, sua ação sinérgica potencializa o efeito da GLP nos tecidos.

MÉTODOS DIALÍTICOS

Em alguns pacientes leptospiróticos, o tratamento conservador da insuficiência renal não é suficiente para restaurar o equilíbrio metabólico e por isto devemos lançar mão dos métodos de depuração extra-renal. Existe um conceito, formulado há

mais de 20 anos, de que a diálise peritoneal precoce teria um efeito benéfico na IRA leptospirótica. Este é um conceito polêmico e que não foi devidamente demonstrado do ponto de vista científico. A maior dificuldade nesta questão é exatamente estabelecer os resultados terapêuticos em grupos de pacientes com gravidades clínicas equivalentes. Análises retrospectivas dos tratamentos de pacientes com IRA por leptospirose, têm mostrado que o papel da diálise nem sempre modifica o curso da doença. Alguns pacientes evoluem inexoravelmente para o óbito, apesar do tratamento dialítico; outros, com evolução benigna, recebem, em média, um número muito baixo de diálises, insuficiente para justificar, seja a depuração de toxinas bacterianas, seja a depuração de toxinas urêmicas. Porém, não devemos nos esquecer de que uma diálise feita adequadamente representa uma maneira rápida, segura e eficiente para corrigir os eventuais distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos. A revisão de uma série de 45 pacientes com IRAL tratados aleatoriamente com e sem diálise peritoneal, não mostrou diferença de morbidade e de mortalidade entre os dois grupos. Diante destes dilemas, a definição do tratamento dialítico deve obedecer aos seguintes questionamentos:

Que pacientes devem se submeter ao tratamento dialítico?

Todos os pacientes com IRAL que tenham as indicações formais de diálise, tais como: acidose refratária, hipervolemia, uremia sintomática e hipercalemia. Incluímos também aqueles que apresentem piora rápida e progressiva da função renal, a despeito do tratamento clínico.

Quando iniciar o tratamento dialítico?

Nos pacientes com creatinina sérica acima de 3mg/dl e que mantenham a deterioração da função renal após 24-36 horas de tratamento com antibiótico, reposição hidroeletrólítica e potássio.

Quais os métodos dialíticos que devem ser empregados?

Tanto a diálise peritoneal (DP) como a hemodiálise (HD) pode ser utilizados no tratamento da IRA leptospirótica. Independentemente do método utilizado, os banhos devem ser obrigatoriamente acrescidos com cloreto de potássio para uma concentração de 4mEq/l pois, caso contrário, a diálise acabaria por agravar a depleção corporal de potássio. Tanto a DP como a DH têm vantagens e inconvenientes que devem ser avaliados pelo nefrologista em cada situação.

A diálise peritoneal é um fator de restrição respiratória, produz uma correção eletrólítica mais lenta, é acompanhada da perda de albumina e oferece riscos de hemorragia, infecção e perfuração intestinal no momento de sua instalação. A perda de albumina pela DP é considerável e contribui para a hipoalbuminemia, que é uma alteração freqüente na leptospirose. Especulativamente, como a albumina absorve ácidos graxos não-saturados, a DP poderia ser uma via de depuração de endotoxinas na leptospirose, o que ainda não foi demonstrado. Em função da permeabilidade peritoneal elevada nos pacientes leptospiróticos, a DP deve ser feita, sempre que possível, de maneira automatizada para assegurar os balanços dialíticos adequados.

A hemodiálise exige um acesso vascular, que deve ser feito preferencialmente em veia femoral pelo grande risco de hemorragia devido à plaquetopenia e aos distúrbios de coagulação freqüentes. A instalação de uma circulação extracorpórea necessita de anticoagulação e pode precipitar a instabilidade hemodinâmica e ou arritmias cardíacas. A HD corrige rapidamente os distúrbios eletrólíticos e deve ser empregada preferencialmente nos pacientes com hipocalemia intensa e naquelas que estejam em estados hipercatabólicos. A preferência dada é pelos banhos com bicarbonato e a anticoagulação feita com heparina mínima ou heparina de baixo peso molecular. Embora os métodos contínuos de hemodiálise (CAVHD)* e de hemodiafiltração (CAVHDF)** possam ser empregados nas formas graves de IRAL, eles não parecem acrescentar maiores benefícios em relação aos métodos convencionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SITPRIJA V: Renal involvement in human leptospirosis. *Brit Med J* 3:472-473, 1968.
2. YOUNES-IBRAHIM M, BURTH P, CASTRO FARIA MV, BUFFIN-MEYER B, MARSY S, BARLET-BAS C, CHEVAL L, DOUCET A: Inhibition of Na,K-ATPase by an endotoxin extracted from *Leptospira interrogans*: a possible mechanism for the physiopathology of leptospirosis. *C R Acad Sci Paris* 318:619-625, 1995.
3. SHIMIZU T, MATSUSAKA F, NAGAKURA N, TAKAYANAGI K, MASUZAWA T, IWAMOTO Y, MORITA T, MIFUCHI I, YANAGIHARA Y: Chemical properties of lipopolysaccharide-like substance (LLS) extracted from *Leptospira interrogans* serovar *cunicola* strain Moulton. *Microbiol Immunol* 31:717-725, 1987.
4. VINH T, ADLER B, FAINE S: Ultrastructure and chemical composition of lipopolysaccharide extracted from *Leptospira interrogans* serovar *copenbageni*. *J Gen Microbiol* 132:103-109, 1986.

* CAVHD = hemodiálise artério-venosa contínua

** CAVHDF = hemodiafiltração artério-venosa contínua

5. VINH T, SHI MH, ADLER B, FAINE S: Characterization and taxonomic significance of lipopolysaccharides of *Leptospira interrogans* serovar *hardjo*. *J Gen Microbiol* 135:103-109, 1989.
6. CINCO M, BANFI E, GIANI G, BERTON G, GALANOS C: Chemical and biological properties of phenol-water extract from *Leptospira interrogans*. Evidence for the absence of typical lipopolysaccharide. *Isr J Vet Med* 44:37-45, 1988.
7. MASUZAWA T, NAKAMURA R, SHIMIZU T, YANAGIHARA Y: Biological activities and endotoxic activities of protective antigens (PAGs) of *Leptospira interrogans*. *Zbl Bakt* 274:109-117, 1990.
8. VINH T, ADLER B, FAINE S: Glycolipoprotein cytotoxin from *Leptospira interrogans* serovar *copenhageni*. *J Gen Microbiol* 132:111-123, 1986.
9. ISOGAI E, ISOGAI H, KUREBAYASHI Y, ITO N: Biological activities of leptospiral lipopolysaccharide. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A*, 261:53-64, 1986.
10. ISOGAI E, ISOGAI H, FUJII N, OGUMA K: Macrophage activation by leptospiral lipopolysaccharide. *Int J Med Microbiol* 273:200-208, 1990.
11. ISOGAI E, KITAGAWA H, ISOGAI H, MATSUZAWA T, SHIMIZU T, YANAGIHARA Y, KATAMI K: Effect of leptospiral lipopolysaccharide in rabbit platelets. *Int J Med Microbiol* 271:186-196, 1989.
12. ALVES VAF, GAYOTTO LCC, de BRITO T, SANTOS RTM, WAKAMATSU A, VIANNA MR, SAKATA EE: Leptospiral antigens in the liver of experimentally infected guinea pigs and their relation to the morphogenesis of liver damage. *Exp Toxic Pathol* 44:425-434, 1992.
13. ALVES VAF, GAYOTTO LCC, YASUDA PH, WAKAMATSU A, KANAMURA CT, de BRITO T: Leptospiral antigens (*L. interrogans* serogroup *icterohaemorrhagiae*) in the kidney of experimentally infected guinea pigs and their relation to the pathogenesis of the renal injury. *Exp Pathol* 42:81-93, 1991.
14. MACEDO SANTOS RT, SAKATA EE, YASUDA PH, WAKAMATSU A, KANAMURA CT, CANDELORI I, PESTANA CB, ALVES VAF: Glicolipoproteína de *Leptospira interrogans* sorogrupo *icterohaemorrhagiae*: distribuição em fígado e rim de cobaias experimentalmente infectadas. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 31:235-241, 1989.
15. BURTH P, YOUNES-IBRAHIM M, GONCALEZ FH, COSTA ER, FARIA MV: Purification and characterization of a Na⁺,K⁺-ATPase inhibitor found in an endotoxin of *Leptospira interrogans*. *Infect Immun* 65:1557-1560, 1997.
16. YOUNES-IBRAHIM M, BUFFIN-MEYER B, CHEVAL L, BURTH P, CASTRO FARIA MV, BARLET-BAS C, MARSY S, DOUCET A: Na,K-ATPase: a molecular target for *Leptospira interrogans* endotoxin. *Braz J Med Biol Res* 30:213-223, 1997.
17. YOUNES-IBRAHIM M, BURTH P, CASTRO-FARIA M, CHEVAL L, BUFFIN-MEYER B, MARSY S AND DOUCET A: Effect of *L. Interrogans* endotoxin on renal tubular Na,K-ATPase and H,K-ATPase activities. *Ann N Y Acad Sci* 834:683-685, 1997.
18. KASAROV LB: Degradation of the erythrocyte phospholipids and haemolysis of the erythrocytes of different animal species by *leptospirae*. *J Med Microbiol* 3:29-37, 1970.
19. YANAGIHARA Y, TANIYAMA T, MISAKE H, SUZUKI Y, MATSUMOTO M, MIFUCHI L: Phospholipases of leptospira. I. Presence of phospholipase A1 and lysophospholipase in *Leptospira biflexa*. *Microbiol Immunol* 28:747-756, 1984.
20. CHORVATH B: Some properties of leptospiral phospholipase A and hemolysin. *Folia Fac Med Univ Comenianae Bratislava Suppl* 12:43-46, 974.
21. VOLINA EG, LEVINA LF, SOBOLEVA GL: Phospholipase activity and virulence of pathogenic leptospirae. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 30:163-169, 1986.
22. BERNHEIMER AW, BEY RF: Copurification of *Leptospira interrogans* serovar *pomona* hemolysin and sphingomyelinase C. *Infect Immun* 54:262-264, 1986.
23. STALHEIM OHV: Virulent and avirulent Leptospirae: biochemical activities and survival in blood. *Am J Vet Res* 32:843-849, 1971.
24. FINN MA, JENKIN HM: Cytopathic effects of *Leptospira* serotypes *patoc* and *canicola* in three kidney cell culture systems. *Am J Vet Res* 34:669-672, 1973.
25. MILLER NG, WILSON RB: Electron microscopy of the liver of the hamster during acute and chronic leptospirosis. *Am J Vet Res* 27:1071-1081, 1966.
26. BALLARD SA, WILLIAMSON M, ADLER B, VINH T, FAINE S: Interactions of virulent and avirulent leptospirae with primary cultures of renal epithelial cells. *J Med Microbiol* 21:59-67, 1986.
27. TSUCHIMOTO M, NIKURA M, ONO E, KIDA H, YANAGAWA R: Leptospiral attachment to cultured cells. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A* 258:274, 1984.
28. ITO T, YANAGAWA R: Leptospiral attachment to four structural components of extracellular matrix. *Nippon Juigaku Zasshi* 49:875-882, 1987.
29. THOMAS DD, HIGBIE LM: In vitro association of leptospirae with host cells. *Infect Immun* 58:581-585, 1990.
30. BADIOLA J, THIERMANN AB, CHEVILLE NF: Pathologic features of leptospirosis in hamsters caused by *Leptospira interrogans* serovars *hardjo* and *szwajizak*. *Am J Vet Res* 44:91-99, 1983.
31. SITPRIJA V, PAPATANAGUL V, MERTOWIDJOJO K, BOONPCKNAVIG V, BOONPCKNAVIG S: Pathogenesis of renal disease in leptospirosis: Clinical and experimental studies. *Kidney Int* 17:827-836, 1980.
32. AREAN VM: The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's Disease). *Am J Pathol* 40:393-422, 1962.
33. De BRITO T, PENNA DO, PEREIRA VG, HOSHINO S: Kidney biopsies in human leptospirosis: a biochemical and electron microscopy study. *Virchows Arch Path Anat* 343:124-135, 1967.
34. ALVES VAF, YASUDA PH, YAMASHIRO EH, SANTOS RTM, YAMAMOTO LU, de BRITO T: An immunohistochemic assay to localize leptospire in tissue specimens. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 28:170-173, 1986.
35. PEREIRA MM: Aspectos etiológicos e imunopatológicos na patogênese da leptospirose. *Tese de Doutorado FIOCRUZ Rio de Janeiro*, 1995.
36. SEGURO AC, LOMAR AV, ROCHA AS: Acute renal failure of leptospirosis: Nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron* 55:146-151, 1990.
37. YOUNES-IBRAHIM M: Estudo do Potássio sérico e intraeritrocitário na leptospirose e efeito do plasma de indivíduos com IRA leptospirótica sobre preparação purificada da enzima Na-K-ATPase "in vivo". *Universidade do Estado do Rio de Janeiro 1989, 104p. Tese de mestrado em nefrologia*.
38. CARCÔ FP, SALIVA G, GUAZZOTTI G, GOBBER M, GILI C: Ulteriori acquisizioni cliniche sulla leptospirosi. *Minerva Med* 80:377-380, 1989.
39. ABDULKADER RCRM, SEGURO AC, MALHEIRO PS, BURDMANN EA, MARCONDES M: Peculiar electrolytic and hormonal abnormalities in acute renal failure due to leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 54:1-6, 1996.
40. RUDLAND SV: Leptospirosis. Do you consider the diagnosis? *J Roy Nav Med Ser* 75:146-147, 1989.
41. APERIA A, HOLTBACK U, SYRÉN ML, SVENSSON LB, FRYCKSTEDT J, GREENGARD P: Activation/deactivation of renal Na⁺,K⁺-ATPase: a final common pathway for regulation of natriuresis. *FASEB* 8:436-439, 1994.
42. KUPFER S, KOSOVSKY JD: Effects of cardiac glycosides on renal tubular transport of calcium, magnesium, inorganic phosphate, and glucose in the dog. *J Clin Invest* 44:1132-1143, 1965.

43. STRICKLER JC, KESSLER RH, KNUTSON BA: Direct renal action of some digitalis steroids. *J Clin Invest* 40:311-316, 1961.
44. TORRETTI J, HENDLER E, WEINSTEIN E, LOGNECKER RE, EPSTEIN FH: Functional significance of Na-K-ATPase in the kidney: effects of ouabain inhibition. *Am J Physiol* 222:1398-1405, 1972.
45. MAGALDI AJ, YASUDA PN, KUDO LH, SEGURO AC, ROCHA AS: Renal Involvement in leptospirosis: A pathophysiologic study. *Nephron* 62:332-339, 1992.
46. YOUNES-IBRAHIM M & ROSA-SANTOS O: Fisiopatologia da leptospirose – Hipótese para a insuficiência renal aguda peculiar. *An Acad Nac Med* 155(1):26-35, 1995.
47. BECK F, THURAU K, GSTRANTHALER G: Pathophysiology and pathobiochemistry of acute renal failure, in: *The Kidney, Physiology and Pathophysiology*, edited by Seldin DW, Giebisch G, New York, Raven, 1992, pp 3157-3179.
48. MOLITORIS BA, DAHL R, GEERDES A: Cytoskeleton disruption and apical redistribution of proximal tubule Na-K-ATPase during ischemia. *Am J Physiol* 263:F488-F495, 1992.
49. WEINBERG JM, DAVIS JA, ABARZUA M, SMITH RK, KUNKEL R: Ouabain-induced lethal proximal tubule cell injury is prevented by glycine. *Am J Physiol* 258:F346-F355, 1990.
50. MASON J, BECK F, DÖRGE A, RICK R, THURAU K: Intracellular electrolyte composition following renal ischemia. *Kidney Int* 20:61-70, 1981.
51. FREGA NS, DIBONA DR, GUERTLER B, LEAF A: Ischemic renal injury. *Kidney Int* 10(Suppl 6):S17-S25, 1976.
52. MATSUDA O, BECK FX, DORGE A, THURAU K: Electrolyte composition of renal tubular cells in gentamicin nephrotoxicity. *Kidney Int* 33:1107-1112, 1988.
53. SNOWDOWNE KW, FREUDENRICH CC, BORLE AB: The effects of anoxia on cytosolic free calcium, calcium fluxes, and cellular ATP levels in cultured kidney cells. *J Biol Chem* 260:11619-11626, 1985.
54. CHIEN KR, ABRAMS J, SERRONI A, MARTINS ST, FARBER JL: Accelerated phospholipid degradation and associated membrane dysfunction in irreversible, ischemic liver cell injury. *J Biol Chem* 253:4809-4817, 1978.
55. McCORD JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 312:159-163, 1985.
56. BECK N, WEBSTER SK: Impaired urinary concentrating ability and cyclic AMP in K⁺ depleted rat kidney. *Am J Physiol* 231:1204-1208, 1976.
57. YOUNES-IBRAHIM M, BARLET-BAS C, BUFFIN-MEYER B, CHEVAL L, RAJERISON R, DOUCET A: Ouabain-sensitive and-insensitive K-ATPase in rat nephron: effect of K depletion. *Am J Physiol* 268:F1141-F1147, 1995.
58. LINAS SL, DICKMANN D: Mechanism of the decreased renal blood flow in the potassium-depleted conscious rat. *Kidney Int* 21:757-764, 1982.
59. TOLLINS JP, HOSTETTER MK, HOSTETTER TH: Hypokalemic nephropathy in the rat: role of ammonia in chronic tubular injury. *J Clin Invest* 79:1447-1458, 1987.
60. THOMPSON JR, SIMONSEN R, SPINDLER MA, SOUTHERN PM, CRONIN RE: Protective effect of KCl loading in gentamicin nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 15:583-591, 1990.
61. EPSTEIN H: Digitais. Mechanisms of action and clinical use. *N Engl J Med* 318:358-365, 1988.
62. WOFFORD L, ETTINGER W: Risk factors and manifestations of digitoxin toxicity in the elderly. *Am J Emerg Med* 9:11-15, 1991.
63. DIXON AC: The cardiovascular manifestations of leptospirosis. *Western J Med* 154:331-334, 1991.
64. HUME WE, SZEKELY P: Cardiac involvement in spirochetal jaundice. *Br Heart J* 6:135-158, 1944.
65. RAMACHANDRAN S: Electrocardiographic abnormalities in leptospirosis. *J Trop Med Hyg* 78:210-213, 1975.
66. SODERMAN WA, KILLOUGH JH: The cardiac manifestations of Weil's disease. *Am J Trop Med* 31:479-488, 1951.
67. GUIVARCH G, LE GALL JR, REGNIER B, JARDIN F: Etats de choc au cours des leptospiroses ictéro-hémorragiques. *Nouv Presse Méd* 11:837-839, 1982.
68. YOUNES-IBRAHIM M, BARBOSA E, POZZOBON E, CASTRO FARIA M: Evidence of cardiac Na,K-ATPase activity inhibition in patients with leptospirosis detected by signal-average electrocardiography (SAECG) Abstract, XII World Congress of Cardiology, 1988.
69. COYLE PK, DATTWYLER R: Spirochetal infection of nervous system. *Infect Dis Clin North Am* 4:731-746, 1990.
70. ESTAVOYER JM, STIMMESSE B, JACQUET G, BARACE J: Manifestations encéphaliques des leptospiroses. *Med Mal Infectieuses* 13:338-340, 1983.
71. JOHNSON Jr WD, SILVA IC, ROCHA H: Serum creatinine phosphokinase in leptospirosis. *JAMA* 233:981-982, 1975.
72. SOLBRIG MV, SHER JH, KULA RW: Rhabdomyolysis in leptospirosis (Weil's Disease). *J Infect Dis* 56:692-693, 1987.
73. KULLACK-UBLICK GA, HAGENBUCH B, STIEGER B, WOLKOFF AW, MEIER PJ: Functional characterization of the basolateral rat liver organic anion transporting polypeptide. *Hepatology* 20:411-416, 1994.
74. LESTER R, ZIMNIAC P: True transport: one or more sodium-dependent bile acid transporters? *Hepatology* 18:1279-1282, 1993.
75. PIKULA S, HAYDEN JB, AWASTHI S, AWASTHI YC, ZIMNIAC P: Organic anion-transporting ATPase of rat liver. *J Biol Chem* 269:27566-27573, 1994.
76. WEINMAN SA: Identifying the hepatic organic anion transporter: one of many? *Hepatology* 20:1642-1644, 1994.
77. CARTER EP, DUVICK SE, WENDT CH, DUNITZ J, NICI L, WANGENSTEEN OD, INGBAR DH: Hyperoxia increases active alveolar Na⁺ resorption in vivo and type II cell Na,K-ATPase in vitro. *Chest* 105(Suppl 3):75S-78S, 1994.
78. MATALON S: Mechanisms and regulation of ion transport in adult mammalian alveolar type II pneumocytes. *Am J Physiol* 261:C727-C738, 1991.
79. NICI L, DOWIN R, GILMORE-HEBERT M, JAMIESON JD, INGBAR DH: Upregulation of rat lung Na,K-ATPase during hyperoxic injury. *Am J Physiol* 261:L307-L314, 1991.
80. SZNAJDER JI, RIDGE KM, HARRIS ZL, OLIVERA W, CURIEL C, RUTSCHMAN DH: Alveolar Type II cell Na,K-ATPase is upregulated during mechanical ventilation-induced pulmonary edema. *Chest* 105:116S-117S, 1994.
81. KNAUS WA, ZIMMERMAN JE, WAGNER DP: APACHE – Acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. *Crit Care Med* 9:591, 1981.
82. YOUNES-IBRAHIM M, LOBÃO WI, STURM JA: Técnica simplificada de dosagem de K⁺ e Na⁺ intraeritrocitários. *J Bras Patol* 33(2):89-93, 1997.

PATOGÊNESE DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA MIOGLOBINÚRICA

Eduardo Homsí



INTRODUÇÃO

Rabdomiólise é observada em cerca de 5 a 10% dos casos de insuficiência renal aguda (IRA). Na prática clínica existem causas traumáticas, isquêmicas e tóxicas de agressão muscular que podem resultar em rabdomiólise. As mais comuns são: trauma muscular em pessoas envolvidas em acidentes automobilísticos, insuficiência arterial aguda em membros, exposição a substâncias tóxicas para os músculos (álcool, cocaína, veneno de cobra e abelhas), distúrbios metabólicos (estados hiperosmolares, hipopotassemia e hipofosfatemia), agitação motora (*delirium tremens*, convulsões, exercícios atléticos prolongados), insolação e fármacos (estatinas e neurolépticos, tabela 20.1). O diagnóstico deve ser suspeitado em pacientes com redução abrupta da função renal após exposição a alguma das agressões musculares descritas acima. Raramente ocorrem manifestações clínicas da lesão muscular, como dor e edema, assim como relato de urina avermelhada. Porém, esta condição pode ser facilmente diagnosticada por meio da dosagem sérica de creatinina fosfoquinase (CPK), que atinge valores muito elevados, em torno de 10.000UI ou mais, com pico de 24 horas após a rabdomiólise e manutenção em níveis altos, porém decrescentes, por vários dias.

No trauma muscular, na toxicidade por drogas e na isquemia, ocorrem alterações no transporte de Ca^{++} e produção de adenosina trifosfato (ATP) nos miócitos que culminam com a rabdomiólise. Os traumas ao sarcolema permitem influxo de Ca^{++} do meio extracelular para o interior dos miócitos, a favor de seu gradiente de concentração (10.000:1). A depleção de ATP, seja por isquemia muscular, seja por gasto excessivo na hi-

Tabela 20.1 – Causas de rabdomiólise.

Traumáticas	
1.	Contusão osteomuscular (em geral associada com fraturas ósseas)
2.	Ferimentos vasculares (isquemia muscular)
3.	Esmagamento
Atraumáticas	
1.	Toxicidade por drogas (álcool, cocaína, anfetamina)
2.	Hiperatividade muscular (exercícios prolongados, convulsões, agitação psicomotora)
3.	Distúrbios metabólicos (estados hiperosmolares, ceoacidose, hipopotassemia, hipofosfatemia)
4.	Obstrução arterial (trombose, embolia, compressão postural)
5.	Toxicidade por fármacos (neurolépticos, antilipídêmicos)
6.	Toxinas (picada de cobra, aranha e abelha, endotoxinas e exotoxinas bacterianas)
7.	Hipertermia e hipotermia
8.	Defeitos enzimáticos (por exemplo, miofosforilase, carnitina palmitil transferase)
9.	Miopatias inflamatórias (polimiosite) e infecciosas (viral, bacteriana)

peratividade muscular, impede o efluxo de Ca^{++} citosólico para as organelas intracelulares, assim como bloqueia a bomba $Na^+-K^+-ATPase$. Com redução da atividade desta bomba de membrana, ocorre aumento da troca de Na^+ por Ca^{++} em canal específico, contribuindo para o aumento no Ca^{++} citosólico. O aumento crítico do Ca^{++} intracelular ativa proteases (calpaína), fosfolipases A2 (PLA2) e outras enzimas degenerativas que lesam as miofibrilas e as membranas fosfolipídicas, como o sarcolema e a membrana mitocondrial. Com a lesão das mitocôndrias, há desacoplamento da cadeia respiratória e produção de radicais

livres de oxigênio. Todas estas agressões resultam em lise dos miócitos e liberação de constituintes intracelulares na circulação sangüínea, como mioglobina, CPK, transaminases, ácido úrico, potássio e fósforo. Os mediadores de toxicidade celular (calpaína, PLA2, radicais livres) também são liberados, atingindo a circulação do próprio músculo, causando aumento da permeabilidade endotelial, adesão de neutrófilos, edema, com piora da perfusão, estendendo o processo de necrose muscular. Quando o aumento da pressão intramuscular supera a pressão arterial, interrompe a circulação para o músculo do membro envolvido, constituindo a síndrome compartimental.

Resultam desta seqüência de eventos da musculatura em sofrimento alterações sistêmicas que, em cerca de 20% dos pacientes com rabdomiólise, determinam o desenvolvimento de IRA¹. A repercussão renal decorre de:

- a) queda da volemia, por transferência de fluido para o tecido muscular sujeito ao processo inflamatório e edema que se segue à necrose de miócitos;
- b) liberação de mioglobina que cai na circulação, é filtrada livremente nos glomérulos, reabsorvida pelas células tubulares, onde desempenha seu papel nefrotóxico e
- c) ativação da resposta inflamatória sistêmica com liberação de citocinas e substâncias vasoativas renais, que alteram a hemodinâmica glomerular.

A injeção intramuscular de glicerol hipertônico em animais de experimentação, como ratos e coelhos, leva à destruição da musculatura das patas traseiras, onde o glicerol é injetado, mimetizando em laboratório as situações de rabdomiólise. Este modelo permitiu o estudo de vários mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na IRA por rabdomiólise, que citaremos a seguir.

ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS NA IRA INDUZIDA POR GLICEROL

Na maioria dos estudos que utilizam o modelo glicerol, os animais são submetidos a privação de água por 12 a 24 horas antes da injeção intramuscular de glicerol. Além disso, a lesão muscular provoca transudação de líquido do intravascular para o tecido muscular, onde é seqüestrado. Thiel et al.² observaram redução no volume plasmático de 5,5ml/100g para 4,4ml/100g em ratos submetidos a jejum por 24 horas, utilizando técnica de albumina marcada com iodo isotópico. Em outro grupo de animais, injetaram glicerol 10ml/kg intramuscular e encontraram volemia de 3,4ml/100g. Em conseqüência da diminuição da vole-

mia, surge redução do débito cardíaco e do fluxo sangüíneo renal³. Por outro lado, a pressão arterial sistêmica dos animais permanece normal, sugerindo aumento da resistência vascular periférica^{3,4,5}.

Utilizando técnica de medida de fluxo plasmático renal e de débito cardíaco por meio de microesferas radioativas, Hsu et al.³ notaram, três horas após a injeção de glicerol, redução de 64% do débito cardíaco e de 80% do fluxo plasmático renal. Após expansão volêmica com plasma, em um volume equivalente a 3% do peso corporal, houve recuperação parcial do débito cardíaco (70% do controle) e normalização do fluxo renal. Kishimoto et al.⁴, utilizando a mesma técnica, notaram também redução do débito cardíaco e fluxo renal tanto às três horas quanto às 10 horas após injeção de glicerol. A queda do débito cardíaco e do fluxo plasmático renal foi mais acentuada 10 horas após a injeção de glicerol (respectivamente 47% e 62%).

Os primeiros estudos sobre o fluxo sangüíneo renal no modelo glicerol^{5,6} demonstraram redução sustentada do fluxo cortical renal, desde as primeiras horas até 24 horas após a injeção, mesmo com os animais tendo livre acesso à água após a injeção do glicerol. A metodologia de estudo do fluxo plasmático renal era baseada na inalação de gases e mensuração de seu desaparecimento no córtex renal, que possuía eletrodos implantados com este objetivo. Vários estudos subsequentes^{7,8}, utilizando técnica de injeção de microesferas radioativas, contestaram os achados iniciais, demonstrando queda do fluxo plasmático renal global e cortical, somente na fase inicial do modelo glicerol, com normalização do fluxo, porém não da filtração glomerular após 24 horas de evolução. A discrepância dos resultados entre as duas técnicas foi atribuída ao aumento da massa renal na evolução da IRA. Tal fato levaria a subestimação das medidas ao ser utilizada a técnica inalatória. Churchill et al.⁹ modificaram detalhes desta técnica, apresentaram os resultados corrigidos por grama de tecido renal e encontraram queda de 50% do fluxo sangüíneo renal quatro horas após a injeção de glicerol e de apenas 10% às 24 horas.

Reineck et al.¹⁰, utilizando monitorização do fluxo renal por meio de fluxômetro eletromagnético implantado na artéria renal esquerda de ratos, observaram queda do fluxo sangüíneo renal e da taxa de filtração glomerular às 3, 6, 12 e 18 horas após a injeção de glicerol (não precedida de jejum). Após as medidas em condições basais, os ratos foram submetidos a expansão intravenosa, utilizando solução de Ringer, em um volume equivalente a 5 a 10% do peso corporal, com taxa

de infusão de 1ml/minuto e notaram normalização do fluxo renal em todos os grupos. Com relação à filtração glomerular, notaram normalização nos períodos iniciais (três e seis horas) e manutenção de redução significativa nos períodos subsequentes. Estudo do mesmo laboratório confirmou os dados anteriores, demonstrando recuperação do "clearance" de inulina, após expansão salina entre três e seis horas após a injeção de glicerol e ausência desta resposta quando a mesma infusão foi realizada em 18 a 20 horas após a injeção de glicerol¹¹. Utilizando volume inferior de salina (3% do peso corporal), Kurtz et al.⁸ observaram recuperação parcial do fluxo sanguíneo cortical renal, assim como do "clearance" de creatinina três horas após a injeção de glicerol.

Estes dados demonstraram que, nas primeiras horas, a queda da filtração glomerular no modelo glicerol é volume-dependente e que, na evolução da lesão renal, outros fatores que não a queda do fluxo sanguíneo renal mantêm a queda da filtração glomerular. Após as primeiras seis horas, mecanismos intra-renais são responsáveis pela manutenção da reduzida filtração glomerular.

Estudamos as modificações na função tubular na fase de instalação da IRA por glicerol em ratos¹². Nossos resultados demonstraram, de maneira semelhante aos trabalhos anteriores, que, nas primeiras seis horas, a função reabsortiva tubular está preservada, com discreta redução da filtração glomerular. Às 12 e 24 horas após a indução da IRA ocorre queda intensa da filtração glomerular (20% do basal) e da reabsorção proximal de sódio, que cai de valores normais às três e seis horas (75%) para níveis de 20 e 40% nos períodos tardios. Nossos dados demonstraram a transformação de um padrão pré-renal nas primeiras seis horas para o padrão típico de necrose tubular aguda nos períodos seguintes. Esta seqüência de alterações funcionais renais no desenvolvimento da IRA no modelo glicerol demonstram a participação da isquemia na patogênese deste modelo.

Na IRA isquêmica experimental, assim como na IRA por glicerol, há redução no conteúdo cortical renal de ATP¹³. Nesta condição, há aumento do cálcio citosólico e ativação de vários sistemas enzimáticos que participam da agressão às membranas celulares, culminado com a necrose celular. São enzimas cálcio-dependentes envolvidas neste processo a fosfolipase A2 (PLA2), a xantina oxidase e a NO-sintase. A PLA2 ataca a membrana fosfolipídica, liberando ácidos graxos tóxicos, ácido aracdônico, que posteriormente está envolvido na produção de radicais livres de oxigênio, e liso-fator de agregação plaquetária (PAF), precursor

do PAF, que, como veremos adiante, participa da patogênese da redução na filtração glomerular neste modelo. A reabsorção tubular de mioglobina liberada na rbdomiólise reduz ainda mais o conteúdo de ATP das células tubulares proximais e aumenta a susceptibilidade da membrana celular tubular à ação tóxica da PLA2¹⁴. As enzimas xantina-oxidase e NO-sintase produzem radicais superóxido e óxido nítrico, que são precursores de radicais livres muito tóxicos para as células, como o íon hidroxil e o peroxinitrito. A mioglobina reabsorvida libera o íon ferro que interage com radicais livres produzidos por estes sistemas enzimáticos e, como veremos adiante, resulta na geração de radicais muito reativos (íon hidroxil ou ferril), que peroxidam membranas celulares e provocam necrose celular. Como visto, há interação entre a isquemia tubular e a toxicidade da mioglobina na patogênese da necrose tubular aguda após a rbdomiólise.

NEFROTOXICIDADE PELA MIOGLOBINA

Nas primeiras seis horas após a rbdomiólise há grande liberação de mioglobina da musculatura, que é filtrada livremente nos glomérulos (mioglobina: 17.000 daltons) e é reabsorvida nos túbulos proximais pelo processo de pinocitose, formando vesículas que são englobadas pelos lisosomas formando os fagolisosomas. A globina e o heme são rapidamente metabolizados e o ferro presente no anel pirrólico é acumulado na célula tubular¹⁵. O ferro é um metal de transição com capacidade de doar e receber elétrons (ferro catalítico). Esta habilidade permite que catalise reações de oxidação do oxigênio, gerando os radicais livres, que são lesivos para as células. Os radicais livres reagem com as membranas lipídicas, alterando suas funções, podendo resultar na necrose celular. A principal reação em que o ferro catalisa a formação do radical hidroxil ($\cdot\text{OH}$), que é altamente instável e lesivo, é a reação de Haber-Weiss (Fig. 20.1).

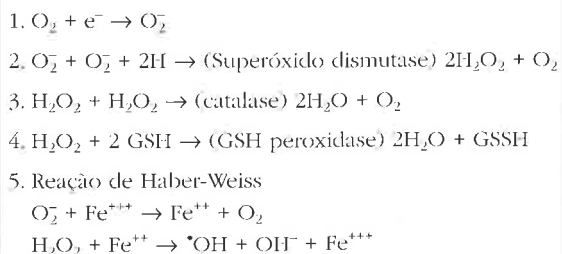


Figura 20.1 – Reação de Haber-Weiss.

Dois radicais superóxidos reagem e geram peróxido de hidrogênio e oxigênio molecular. Dependendo das circunstâncias, o peróxido de hidrogênio formado pode seguir diferentes caminhos. Pode ser convertido a oxigênio molecular e água pela enzima catalase, pode oxidar a glutatona em reação catalisada pela glutatona peroxidase. Em ambos os casos, impede o efeito destrutivo dos radicais reativos. Por outro lado, pode seguir uma reação em dois tempos, conhecida como reação de Haber-Weiss, e gerar o radical hidroxil, que é o mais tóxico para as células. Na reação de Haber-Weiss há participação do ferro férrico e radical superóxido que reagem formando ferro ferroso e oxigênio. A seguir o ferro ferroso reage com peróxido de hidrogênio e gera radical hidroxil, íon hidroxil e ferro férrico. Alternativamente, o peróxido de hidrogênio pode reagir diretamente com o ferro férrico e gerar radicais ferril ou perferil, que também são tóxicos.

Dois importantes estudos publicados concomitantemente em 1988 demonstraram a importância do acúmulo de ferro na IRA mioglobinúrica. Paller¹⁶ induziu IRA com três modelos de heme toxicidade: infusão EV de hemoglobina, injeção IM de glicerol e insulto isquêmico + infusão de hemoglobina. Demonstrou proteção funcional e menor acúmulo de MDA (ácido melanodialdeído, resultante da peroxidação lipídica) quando tratou os animais com desferroxamina, um agente quelador de ferro. Shah e Walker¹⁷ demonstraram proteção funcional e redução de MDA no modelo glicerol, tratando os animais com desferroxamina ou com sequestrador de $\cdot\text{OH}$ (dimetiluréia ou benzoato). Posteriormente, Zager et al.^{18,19} demonstraram que o ferro que causa a nefrotoxicidade após a rabiólise é proveniente do heme. Com esta finalidade, os ratos receberam injeção IM de glicerol e, após 4 horas, foram sacrificados. Segmentos de túbulo proximal foram isolados para estudo *in vitro*. Notaram, por meio deste modelo, que os túbulos repletos de mioglobina apresentavam progressivamente necrose *in vitro*, que esta necrose estava associada a acúmulo de MDA, caracterizando peroxidação lipídica, mostraram novamente a importância do ferro na peroxidação lipídica, pois a adição de desferroxamina no período de incubação tubular *in vitro* reduzia o acúmulo de MDA e a necrose e, principalmente, que protoporfirina (inibidor da hemioxigenase, enzima incubada de quebrar o anel pirrólico do heme e liberar o ferro catalítico) protegia as células da necrose *in vitro*.

As principais vias de formação de radicais livres (O_2 e H_2O_2) que podem reagir com o ferro catalítico formando $\cdot\text{OH}$ na IRA mioglobinúrica

são: via da metabolização hipoxantina em ácido úrico pela xantina-oxidase (Ca-dependente), cadeia respiratória intramitocondrial e metabolização de ácido aracdônico por ciclooxigenase, lipoxigenase e citocromo P450. A isquemia da célula tubular com aumento do Ca^{++} intracelular durante a rabiólise provoca ativação da xantina-oxidase e PLA2, mecanismos envolvidos na geração de radicais livres, principalmente na reperfusão.

Zager²⁰, estudando segmentos de túbulo proximal frescos *in vitro* removidos de ratos com IRA por glicerol, demonstrou redução da peroxidação lipídica quando inibia estágios finais da cadeia respiratória com antimicina, cianeto e hipóxia, ou com a inibição da via lipoxigenase e citocromo P450 do metabolismo de ácido aracdônico (embora nestes casos o inibidor poderia ter efeito direto de quelar o ferro, tornando a importância destas vias duvidosa). Em resumo, neste trabalho foi demonstrado que a principal fonte de radicais livres que reagem com o ferro e determinam a produção de agentes letais para as células, como radicais $\cdot\text{OH}$ ou ferril, são derivados da cadeia respiratória nas mitocôndrias. Não está estabelecido o nível subcelular em que se processa a interação dos radicais livres com o ferro catalítico, podendo haver tanto vazamento dos radicais livres das mitocôndrias interagindo com o ferro dos fagolisosomas, ou vice-versa.

FISIOPATOLOGIA NA IRA MIOGLOBINÚRICA. MECANISMOS ENVOLVIDOS NA REDUÇÃO DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR NO MODELO GLICEROL

Como já relatado anteriormente, na fase de instalação da IRA por glicerol há redução do fluxo sanguíneo renal e secundariamente da filtração glomerular. Vários estudos demonstraram, neste modelo, normalização do fluxo renal, sem recuperação da IRA, se a reposição volêmica é retardada (após seis horas da indução da IRA). Esse comportamento funcional mimetiza bem o observado na IRA humana. No atendimento de pacientes com IRA isquêmica ou rabiólise, se a correção da hipovolemia é precoce (fase pré-renal) há recuperação funcional rápida; porém, se postergada, o paciente desenvolve necrose tubular aguda (NTA)^{21,22}. Na NTA instalada há recuperação do fluxo renal sem recuperação funcional renal. Estudando a fase de manutenção da IRA por glicerol em ratos, Oken et al.²³ e Wolfert e Oken²⁴ mostraram evidências de que, na fase de manutenção da IRA, há vasoconstrição arteriolar aferente e vasodilatação eferente, com redução da

pressão capilar glomerular, principal responsável pela queda da filtração glomerular. Este padrão hemodinâmico é compatível com normalização da resistência vascular renal e retorno do fluxo renal ao normal. Apesar da grande quantidade de cilindros depositados na luz tubular, tanto no córtex como na medula renal, estudos de micropunção não detectaram fortes evidências de obstrução tubular na patogênese da IRA por glicerol^{11,25}. É possível que a redução severa do fluxo renal na fase inicial deste modelo encoberte o papel da obstrução, visto que, se não há filtração glomerular, não se eleva a pressão intratubular. Zager e Gamelin²⁶ sugerem que mesmo pequena resistência ao fluxo intratubular exercida pelos cilindros poderia facilitar a reabsorção tubular proximal de mioglobina e desempenhar papel importante na lesão tubular proximal.

Como o principal mecanismo responsável pela IRA na rabdomiólise é a vasoconstrição arteriolar aferente, vários estudos procuraram avaliar a participação de diferentes sistemas vasoativos. A avaliação do sistema renina-angiotensina e das prostaglandinas demonstrou pouca importância destes hormônios na IRA por glicerol²⁷⁻³⁰. Por outro lado, vários bloqueadores de adenosina conseguiram preservar parcialmente a função renal na IRA por glicerol³¹⁻³³. Lopez-Farre et al.³⁴, assim como estudo em nosso laboratório¹² demonstraram proteção parcial da filtração glomerular, sem redução da NTA ou da lesão funcional tubular proximal quando os ratos foram tratados com antagonistas de receptor de PAF. Estudo semelhante aos anteriores, utilizando bloqueador de receptores de endotelina, conseguiu mostrar melhor proteção funcional e redução da NTA, indicando que a endotelina tenha maior papel na vasoconstrição renal neste modelo³⁵. Maree et al.³⁶ demonstraram que a infusão de l-arginina também protege os ratos com IRA por glicerol, sugerindo deficiência de NO. A mioglobina pode reduzir a atividade do NO por ter ação de varredura de NO³⁷.

Estudo antigo já havia detectado a circulação de endotoxinas bacterianas após a injeção de glicerol em ratos³⁸. Shulman et al.³⁹ trataram ratos com anticorpo anti-TNF (fator de necrose tumoral) e obtiveram redução na severidade da IRA, demonstrando a importância da cascata endotoxina-citoquina no modelo glicerol. A liberação de PAF e endotelina renal poderia ser estimulada, entre outros mecanismos, por citocinas derivadas da resposta inflamatória sistêmica. Karam et al.³⁵ demonstram, em cultura de células mesangiais, aumento da produção de endotelina pela própria mioglobina, assim como já foi demonstrado que a concentração tecidual de endotelina aumenta no

rim pós-isquêmico⁴⁰. Mais provavelmente, a resposta renal depende da participação conjunta destes sistemas vasoativos, reconhecidos mais recentemente, do que da participação isolada de um deles.

CONCLUSÃO

Na IRA mioglobinúrica vários mecanismos participam da patogênese da falência renal. Há isquemia renal por redução da volemia, reabsorção tubular de mioglobina, que reduz o já debilitado conteúdo de ATP do córtex renal, liberação de ferro catalítico do heme, que catalisa a produção de radicais livres lesivos para as membranas celulares, vasoconstrição arteriolar aferente induzida por vários fatores, como seqüestro de NO pela mioglobina e aumento na secreção renal de adenosina, endotelina e PAF, seja pela isquemia endotelial, por estímulo mesangial por mioglobina ou por citocinas que são liberadas na circulação na resposta inflamatória sistêmica da rabdomiólise. Observa-se, à microscopia renal, intensa necrose tubular aguda e deposição de cilindros pigmentados nos túbulos distais, porém o principal mecanismo fisiopatológico na fase de manutenção da IRA é a vasoconstrição aferente e vasodilatação eferente, com redução na pressão hidráulica no capilar glomerular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GABOW PA, KAEHNY WD, KELLEHER SP: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* (Baltimore) 61:141-152, 1982.
2. THIEL G, WILSON ML, ARCE ML, OKEN DE: Glycerol induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat. The experimental model, predisposing factors, and pathophysiologic features. *Nephron* 4:276-297, 1967.
3. HSU CH, KURTZ TW, WALDINGER TP: Cardiac output and renal blood flow in glycerol-induced acute renal failure in the rat. *Circ Res* 40:178-182, 1977.
4. KISHIMOTO T, SAKAMOTO W, NAKATANI T, ITO T, KIM T, ABE Y: Cardiac output, renal blood flow and hepatic blood flow in rats with glycerol-induced acute renal failure. *Nephron* 53:353-357, 1989.
5. AYER G, GRANDCHAMP A, WYLER T, TRUNIGER B: Intrarenal hemodynamics in glycerol-induced myohemoglobinuric acute renal failure in the rat. *Circ Res* 29:128-135, 1971.
6. CHEDRU MF, BAETHKE R, OKEN DE: Renal cortical blood flow and glomerular filtration in myoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1:232-239, 1972.
7. HSU CH, KURTZ TW, GOLDSTEIN JR, KEINATH RD, WELLER JM: Intrarenal hemodynamics in acute myoglobinuric renal failure. *Nephron* 17:65-72, 1976.
8. KURTZ TW, MALETZ RM, HSU CH: Renal cortical blood flow in glycerol-induced acute renal failure in the rat. *Circ Res* 38:30-35, 1976.
9. CHURCHILL S, ZARLENGO MD, CARVALHO JS, GOTTLIEB MN, OKEN DE: Normal renocortical blood flow in experimental acute renal failure. *Kidney Int* 11:246-255, 1977.

10. REINECK HJ, O'CONNOR GJ, LIFSCHITZ MD, STEIN JH: Sequential studies on the pathophysiology of glycerol-induced acute renal failure. *J Lab Clin Med* 96:356-362, 1980.
11. CUSHNER HM, BARNES JL, STEIN JH, REINECK HJ: Role of volume depletion in the glycerol model of acute renal failure. *Am J Physiol* 250:F315-F31, 1986.
12. HOMSI E, DIAS EPO, GARCIA WE, GONTIJO JA, FIGUEIREDO JF: Effects of nifedipine and platelet activating factor antagonist (BN 52021) in glycerol induced acute renal failure in rats. *Ren Fail* 18:883-892, 1996.
13. TRIFILLIS AL, KAHNG MW, TRUMP BF: Metabolic studies of glycerol-induced acute renal failure in the rat. *Exp Mol Pathol* 35:1-13, 1981.
14. ZAGER RA: Myoglobin depletes renal adenine nucleotide pools in the presence and absence of shock. *Kidney Int* 39:111-119, 1991.
15. BUNN HF, JANDL JH: The renal handling of hemoglobin. II. Catabolism. *J Exp Med* 129:909-924, 1969.
16. PALLER MS: Hemoglobin-and-myoglobin-induced acute renal failure in rats: role of iron in nephrotoxicity. *Am J Physiol* 255:F539-F544, 1988.
17. SHAH SV, WALKER PD: Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in glycerol-induced acute renal failure. *Am J Physiol* 255:F438-F433, 1988.
18. ZAGER RA, SCHIMPF BA, BREDL CR, GMUR DJ: Inorganic iron effects on *in vitro* hypoxic proximal renal tubular injury. *J Clin Invest* 91:702-708, 1993.
19. ZAGER RA, BURKHART KM, CONRAD DS, GMUR DJ: Iron, heme oxygenase, and glutathione: Effects on myohemoglobinuric proximal tubular injury. *Kidney Int* 48:1624-1634, 1995.
20. ZAGER RA: Mitochondrial free radical production induces lipid peroxidation during myohemoglobinuria. *Kidney Int* 49:741-751, 1996.
21. HOMSI E, BARREIRO MFFL, ORLANDO JM, HIGA EM: Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Ren Fail* 19:283-288, 1977.
22. BETTER OS, STEIN JH: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 322:825-829, 1990.
23. OKEN DE, DiBONA GF, McDONALD FD: Micropuncture studies of the recovery phase of myoglobinuric acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 49:730-737, 1970.
24. WOLFERT AI, OKEN DE: Glomerular hemodynamics in established glycerol-induced acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 84:1967-1973, 1989.
25. OKEN DE, ARCE ML, WILSON DR: Glycerol-induced acute renal failure in the rat. Micropuncture study of the development of oliguria. *J Clin Invest* 45:724-735, 1966.
26. ZAGER RA, GAMELIN LM: Pathogenetic mechanism in experimental hemoglobinuric acute renal failure. *Am J Physiol* 256:F446-F455, 1989.
27. BARANOWSKI RL, WESTENFELDER C, KURTZMAN NA: Intrarenal renin and angiotensin in glycerol-induced acute renal failure. *Kidney Int* 14:76-84, 1978.
28. ISHIKAWA I, HOLLENBERG NK: Pharmacologic interruption of the renin-angiotensin system in myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 10:S183-S190, 1976.
29. BAUREISS K, HOFBAUER KG, KONRADS A, GROSS F: Effect of saralasin and serum in myohemoglobinuric acute renal failure in rats. *Clin Sci Mol Med* 54:55-560, 1978.
30. WATSON AJ, STOUT RL, ADKINSON NF, SOLEZ K, WHELTON A: Selective inhibition of thromboxane synthesis in glycerol-induced acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 8:26-30, 1986.
31. BIDANI AK, CHURCHILL PC: Aminophylline ameliorates glycerol-induced acute renal failure in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 61:567-71, 1983.
32. BOWMER CJ, COLLIS MG, YATES MS: Amelioration of glycerol-induced acute renal failure in the rat with 8-phenyltheophylline: timing of intervention. *J Pharm Pharmacol* 40:733-735, 1988.
33. VADIEI K, BRUNNER LJ, LUKE DR: Effects of pentoxifylline in experimental acute renal failure. *Kidney Int* 36:466-470, 1989.
34. LOPEZ-FARRE A, GOMEZ-GARRE D, BERNABEU F, CAJAL SR, PEREZ-RODRIGO P, BRAQUET P, LOPEZ-NOVOA JM: Platelet-activating factor mediates glycerol-induced acute renal failure in rats. *Clin Sci* 79:551-558, 1990.
35. KARAM H, BRUNEVAL P, CLOZEL JP, LOFFLER BM, BARIETY J, CLOZEL M: Role of endothelin in acute renal failure due to rhabdomyolysis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 274:481-496, 1995.
36. MAREE A, PEER G, SCHWARTZ D, SERBAN I, BLUM M, WOLLMAN Y, CABILI S, IAINA A: Role of nitric oxide in glycerol-induced acute renal failure in rats. *Nephrol Dial Transplant* 9(Suppl 4):78-81, 1994.
37. SHARMA VS, TRAYLOR TG, GARDINER R: Reaction of nitric oxide with heme proteins and model compounds of hemoglobin. *Biochemistry* 26:3837-3843, 1987.
38. NOLAN JP, VENUTO RC, GOLDMAN G S: Role of endotoxin in glycerol-induced acute renal failure in the rat. *Clin Sci Mol Med* 54:615-620, 1978.
39. SHULMAN LM, YUHAS Y, FROLKIS I, GAVENDO S, KNECHT A, ELIAHOU HE: Glycerol induced ARF in rats is mediated by tumor necrosis factor. *Kidney Int* 43:1397-1401, 1993.
40. CLOZEL M, BREU V, BURRI K, CASSAL JM, FISCHLI W, GRAY GA, HIRTH GA, LÖFFLER BM, MÜLLER M, NEIDHART W, RAMUZ H: Pathophysiological role of endothelin revealed by the first orally active endothelin receptor antagonist. *Nature* 365:759-761, 1993.

O SÓDIO NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA E NO DIALISATO

Vicente César Massola



O SÓDIO NA FUNÇÃO RENAL NORMAL E NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

O sódio (Na^+) e seus ânions acompanhantes são, em massa e concentração, os mais importantes solutos do volume do espaço extracelular (VEC), que é alterado por meio de modificações no sódio total. Sob condições fisiológicas, a excreção cutânea e gastrointestinal mínima, desempenhando a função renal o papel primário na sua excreção e reabsorção¹⁻³. Normalmente, a excreção e a reabsorção do sódio são reguladas com precisão, mantendo-se constantes o sódio total e o intercambiável plasmático (Na^+) ainda que sob amplas variações da ingestão de sal.

Na insuficiência renal crônica (IRC) ocorre aumento progressivo da natriurese (excreção de sódio pelo néfron intacto), à medida que diminui o número de néfrons funcionantes. Este aumento da natriurese é proporcional à secreção aumentada dos fatores natriuréticos circulantes que irão inibir a reabsorção tubular distal (túbulo coletor) do sódio. O principal fator é o natriurético atrial (FNA) produzido pelo estiramento das aurículas cardíacas em consequência da expansão volumétrica do VEC. O FNA aumenta a filtração glomerular, determinando elevação da pressão hidrostática no capilar glomerular e no coeficiente de ultrafiltração (K_f)³. Ocorre a seguir diminuição mais significativa da reabsorção distal do sódio e consequente aceleração da natriurese.

Na IRC, além do FNA, encontram-se aumentados outros fatores natriuréticos, como o hipotalâmico (*ouabaina-like*), inibidor da Na^+/K^+ -ATPase. Os pacientes com IRC secretam mais FNA que os indivíduos normais, em resposta a uma equivalente sobrecarga de sódio endovenoso³, apresen-

tando, ainda, menor "clearance" de FNA, ao lado da decadente filtração glomerular (FG)⁴. Sob dieta pobre em sal, ocorre do FNA, com aumento, por outro lado, da resistência vascular e queda do fluxo plasmático renal, fatores determinantes na diminuição da excreção de sódio, então mais relacionada a estes efeitos hemodinâmicos do que à queda dos níveis de FNA³.

Atualmente já está disponível o FNA injetável, podendo ser utilizado em casos de insuficiência renal aguda (IRA), mas têm sido observados resultados mais efetivos com o "urodilatin", um peptídeo estruturalmente semelhante ao FNA. Ademais, é possível a obtenção de aumento da diurese e da natriurese, com diuréticos de alça (furosemida), dopamina e tiazídicos, mesmo sob redução da taxa de filtração glomerular (TFG) na ordem de 3 a 4ml/min. A associação dopamina e furosemida pode ser útil na IRA com insuficiência ventricular esquerda. A queda total da FG na IRC terminal acarreta sobrecarga de volume, podendo levar ao edema agudo de pulmão e à insuficiência respiratória.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), porém, é a manifestação dependente da retenção de sódio e de água mais precoce e comum da IRC, presente em 70% dos casos piorando em geral com o seu progressivo agravamento, principalmente por doença renal glomerular ou vascular^{1,3,5,6}.

Segundo Degoulet et al.⁷, a elevação da pressão sistólica por um fator de 1,7 e da diastólica, por um fator de 2,4, que ocorrem em 70% das hemodíalises crônicas e 40% das CAPDs, são causas de morbidade e mortalidade dos pacientes sob diálise. Charra et al.^{2,5}, relatam que, em hemodíalises prolongadas com baixo teor de sódio

no dialisato, apenas 2% dos pacientes apresentam HAS significativa, demonstrando a possibilidade de controle da HAS por meio de hemodíalises adequadas relativamente ao sódio do dialisato, ultrafiltração controladora do peso seco do paciente e sessões, no mínimo, de 4 a 6 horas de duração, três vezes por semana. Salem et al.⁸ relatam também que 72% dos 600 pacientes renais crônicos sob hemodíalise curta apresentavam pressão arterial média (PAM), de 114mmHg, em comparação com os resultados encontrados por Charra et al.^{2,5}, com hemodíalises longas. Por outro lado, 82% dos pacientes sob hemodíalise crônica apresentam hipertrofia ventricular esquerda (HVE), causada pela HAS, mas também associada a uremia, anemia, sobrecarga das fístulas arteriovenosas, hiperparatireoidismo, acúmulo de alumínio, desnutrição, avitaminoses etc.

O controle da HVE está diretamente relacionado ao controle do peso seco, do sódio total do paciente e da adequação (KT/V, PRU) da hemodíalise. Enfim, a maioria dos pacientes com IRC pode ter a pressão arterial normalizada depois de agressiva remoção de água e sal pelas diálises, por meio da manipulação do sódio do dialisato (difusão) e pela ultrafiltração (UF) (convecção), levando-se o paciente ao seu peso seco.

As hemodíalises prolongadas de Charra et al.² e as CAPDs, principalmente com sódio mais baixo (137mEq/l), têm representado os mais eficientes recursos para controle do peso seco e da HAS dos pacientes mais rebeldes e problemáticos, especialmente idosos e diabéticos. Atualmente, com técnicas de modulação manual ou automática do sódio e da UF, por cartuchos pré-programados ("cartridges"), são realizadas hemodíalises moduladas (HDM), atingindo-se controle mais adequado do sódio total e do peso seco dos pacientes, mesmo em hemodíalises curtas. Um indicador importante que poderia ser utilizado é o nível do FNA. Quando baixo, indicará volemia normal e diálise adequada com VEC controlado e, possivelmente, HAS sob controle. Saliente-se, também, que na IRC o sódio, cálcio e a água se acumulam dentro das próprias células, possivelmente por causa da supressão da atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, com queda do efluxo do sódio e de seus acompanhantes do compartimento intracelular.

O SÓDIO NO DIALISATO (D)

O dialisato é a solução hidreletrolítica que vai ser injetada na câmara do dialisato (o "banho" de diálise) dos dialisadores, sob fluxo contínuo, objetivando a remoção difusional dos solutos dos compartimentos dos pacientes. No caso das diálises

peritoneais, esta solução é preparada, esterilizada e injetada na cavidade abdominal dos pacientes. Nas hemodíalises, a solução é preparada com água tratada idealmente por osmose reversa (RO), adicionando-se, a seguir, sais em composição e concentração predeterminada, modernamente, pelo sistema proporcional automático em máquinas de hemodíalise, sob controle por condutivímetros modulares (máquinas com controle volumétrico-ultrafiltração). Enfim, o sódio é o principal soluto do dialisato.

O fluxo de injeção do dialisato no dialisador (Qd), nas hemodíalises em geral, varia de 500 a 800ml/min, em geral, em contracorrente ao fluxo de sangue (Qb = 200 a 400ml/min) do paciente. Nas diálises peritoneais intermitentes (DPI) infundem-se bolsas de dialisato a 1,5%, 2,5% ou 4,25%, 2.000ml a cada 30 u 60 minutos e, nas CAPDs, de 2.000 a 3.000ml, a cada 6 horas, após a devida drenagem das bolsas anteriormente infundidas.

A diálise se processa por difusão dos solutos por meio das membranas separadoras dos compartimentos (sangue/dialisato). Em geral, o dialisato compõe-se de: 1. NaCl (Na^+ 138 ± 2mEq/l, Cl^- 100 ± 10mEq/l); 2. NaHCO_3 (HCO_3^- = 28 a 35mEq/l); 3. KCl (K^+ = 2mEq/l); 4. CaCl_2 (Ca^{++} = 1,75 a 3,5mEq/l); 5. MgCl_2 (Mg^{++} = 1,5mEq/l). A osmolaridade total é 295 ± 5mOsm/kg.

Para determinados pacientes, podem ser adicionados glicose e fosfatos ao dialisato. Nas diálises peritoneais é obrigatória a glicose no dialisato. Nas hemodíalises, a glicose pode ser adicionada ao dialisato, para pacientes agudos (IRA), idosos, desnutridos, diabéticos insulino-dependentes e crianças. O sódio pode ser constante (138 ± 2mEq/l), ou variável, conforme a necessidade do paciente e a técnica adotada para a remoção do sódio e da água (otimização do uso do sódio no dialisato)^{1,9,10,11,12}. Nas hemodíalises convencionais, o sódio corresponde a 137 ou 138mEq/l, tolerando-se uma variação de 135 a 142mEq/l. Atualmente, os ânions do dialisato são o cloro (Cl^-) na concentração de 100 a 110mEq/l e o bicarbonato (HCO_3^-) na concentração de 28 a 35mEq/l. O ânion acetato tende a ser abandonado devido à ocorrência de inúmeros casos de intolerância clínica. Assim sendo, no dialisato, objetiva-se imitar a composição e a concentração hidreletrolítica normal do VEC, podendo-se afirmar ser o dialisato um VEC "sintético".

No sangue, o sódio é um cátion que se prende às proteínas (albumina) do plasma (fração protéica do plasma – Fp de 5 a 7%), de modo que, dosado o sódio plasmático, exemplificativamente, $143,4 \pm 0,8\text{mEq/l}$, sua fração livre (Na^+ livre) seria $136,6 \pm 0,7\text{mEq/l}$, também chamado sódio

intercambiável, equivalendo a $0,953 \pm 0,002$ do valor acima referido. Tal diferença entre o sódio plasmático dosado e o sódio livre é representada pela razão de Gibbs-Donnan (RD)^{1,9,12}. Assim sendo, os 136,6mEq/l de sódio do paciente estarão em equilíbrio com os 136,6mEq/l de sódio do dialisato – é o ponto de equilíbrio difusional do sódio (PE)^{1,12}.

Nas hemodiálises no PE do sódio, a razão paciente/dialisato será igual a 1, não havendo, teoricamente, aumento nem perda de sódio difusional. Porém, na hipótese de o dialisato apresentar maior nível de sódio que os 136,6mEq/l do PE do paciente, ocorrerá difusão de sódio do dialisato ao paciente^{1,9,12} com suas conseqüências (sede, ganho de peso e hipertensão arterial). Se o sódio do dialisato estiver muito baixo (130 ou 133mEq/l), isto é, abaixo do PE do paciente, haverá perda de sal para o dialisato, com suas conseqüências (hipotensão arterial, choque hipovolêmico, hiponatremia e câimbras musculares). Constata-se, assim, que as diálises, especialmente as hemodiálises, devem ser realizadas com o sódio do dialisato e obedecendo as leis do PE⁶. Se forem realizadas fora dele, haverá perda ou ganho de sódio pelo paciente, circunstâncias que deverão ser valorizadas pelo clínico, com controles contínuos da condutividade plasmática e do dialisato, por meio de dosagens laboratoriais constantes ou pela monitorização pelos condutivímetros das máquinas ou até pelos “cartridges”, na técnica das hemodiálises moduladas (HDM)^{4,13,14}.

Nas hemodiálises convencionais realizadas com sódio do dialisato no PE ou próximo dele, o “clearance” difusional do sódio será praticamente igual a zero^{1,9}. Com a ultrafiltração (UF) haverá perda de sódio correspondente ao PE, por convecção, isto é, se o PE for com sódio de 136,6mEq/l, uma UF de 1.000ml arrastará 127,9mEq de sódio do paciente, que será equivalente a uma perda de 8g de sal (NaCl), por litro de UF e assim sucessivamente: se ocorrer, numa hemodiálise no PE, uma perda de 2kg de peso, ocorrerá uma perda de 16g de sal pelo paciente¹¹. Dependendo do caso, obter-se-á a otimização do controle de peso e pressão arterial, mas uma certa porcentagem deles (30%) poderá apresentar intolerância, com câimbras e crises de hipotensão arterial, necessitando ser socorridos com freqüentes infusões de soluções salinas isotônicas ou hipertônicas. Todavia, as hemodiálises convencionais precisam ser feitas com o sódio do dialisato no PE ou próximo dele (Na⁺ 137 ou 138mEq/l), sendo bem toleradas desde que realizadas sob controle volumétrico (UF controlada pela máquina) ou por hemodiálises

com fluxo baixo de sangue (Qb = 200 a 250ml/min) e de longa duração (5 a 8h), com UF máxima de 400 a 600ml/hora.

Para o tratamento de pacientes com hipertensão moderada ou grave, Charra et al.^{2,5} advogam o uso de tal técnica, inclusive com sódio baixo (130 a 133mEq/l) no dialisato, portanto, com um “clearance” difusional de sódio bastante grande. Já há algum tempo se constatou que os pacientes toleravam melhor as hemodiálises sob sódio alto no dialisato (Na⁺ = 140 a 145mEq/l), permitindo, inclusive, taxas elevadas de UF (4 a 5 litros). Mas a maioria destes pacientes passa a apresentar muita sede no período interdialítico, com ganho de peso excessivo e piora da hipertensão arterial e risco de hipernatremia (convulsões, coma e óbito).

Da observação clínica e laboratorial de dezenas de pacientes e de centenas de hemodiálises resultou o desenvolvimento das seguintes técnicas de hemodiálise que podem ser empregadas na prática atual:

HEMODIÁLISES POR CONTROLE VOLUMÉTRICO

Constituem-se das hemodiálises de rotina realizadas modernamente, com máquinas modulares com controle volumétrico (UF programada), sistema de dialisato de proporção, possibilidade de variação do sódio e do bicarbonato, módulos para controle do hematócrito (controle da volemia), heparinização, hemodiálise por agulha única e possibilidade do emprego de cartuchos (disquetes ou “cartridges”) com a prescrição de todos os parâmetros e variações desejadas, em degraus (“steps”) ou variação exponencial para sódio, bicarbonato, potássio e ultrafiltração. Nesta modalidade podem ser realizadas hemodiálises convencionais ou as hemodiálises de alto fluxo ou de alta eficiência (HAE), isto é, ultracurtas ou curtas (2,5 a 3,5 horas de duração), sob Qb de 350 a 400ml/min e Qd de 800ml/min (bicarbonato), e para maior tolerabilidade, sob controle do sódio com variações controladas por “cartridges”, segundo o descrito a seguir.

HEMODIÁLISES MODULADAS^{14,15}

São as mesmas hemodiálises por controle volumétrico das acima referidas, realizadas com total especificação e programação nos “cartridges”. A modalidade mais utilizada consta na variação do sódio em “multistep”, iniciando em nível alto de sódio (145mEq/l, por 30min), decrescendo, automaticamente, para 140mEq/l de sódio, nos próximos 60 ou 90min, decrescendo, a seguir, para o nível do PE, isto é, 137 ou 136mEq/l nos 60min

finais da sessão. Simultaneamente à variação do nível do sódio pode ser mantida uma UF constante ou uma UF inicialmente elevada com progressivo decréscimo em "multistep" ou em exponencial, ou até mesmo com uma UF apenas nos 120min iniciais. Enfim, com os mais variados esquemas de procedimento, sempre tendo em vista o caso concreto. Desta maneira podem ser tratados todos os pacientes com hemodiálises a *la carte*.

Uma outra modalidade que tem sido útil para muitos pacientes hipertensos graves e rebeldes a outros tratamentos adota a técnica de UF constante, ou variável, associada a sódio do dialisato em baixa concentração de sódio ($\text{Na}^+ = 133\text{mEq/l}$) nos 30 ou 60min iniciais, elevando-se, a seguir, em "multistep" ou exponencial, para o PE do sódio, isto é, $\text{Na}^+ 137$ ou 138mEq/l ^{4,14,15}, exatamente o oposto das HDM a *la carte* para os pacientes que rotineiramente apresentam crises de hipotensão arterial aguda intradialítica.

Tal terapia pelo sódio, associada a UF^{1,10,12,13,16} baseia-se na alimentação do volume intersticial, com o sódio do dialisato preenchendo o lugar dos outros solutos, especialmente a uréia que foi removida pela diálise, mantendo, assim, em nível elevado a osmolaridade intersticial e favorecendo um maior e melhor fluxo de água e dos solutos, das células para o volume intersticial e daí para o plasma dos capilares periféricos (reenchimento – "refilling")^{3,5,6,9-11}. Obtém-se, assim, a manutenção da volemia, com o bloqueio das crises de hipotensão arterial intradialítica bem como de outros fenômenos hemodinâmicos, tornando as diálises mais assintomáticas.

HEMODIÁLISES PROLONGADAS

São as já referidas hemodiálises de Charra². São hemodiálises de fluxo de sangue baixo (200 a 250ml/min), de dialisato normal (500ml/min) ou também baixo (300ml/min), com sódio constante, no PE ou mesmo bem abaixo dele (130 a 133mEq/l), sendo esta última modalidade indicada para pacientes com hipertensão grave e até maligna, rebeldes às outras técnicas retro descritas. Segundo Charra² e outros autores, estas hemodiálises longas de 5 ou 6 horas de duração, além de serem indicadas para os hipertensos graves já referidos, também o são para idosos, debi-

litados, cardiopatas e diabéticos, com neuropatia e os que apresentam edema rebelde à UF rotineira (pacientes "baixo transportadores"). Tais hemodiálises, além de proporcionarem um alto KT/V, favorecem uma maior remoção de solutos, apesar do lento "clearance" intersticial, otimizando, assim, o transporte dos solutos e da água intracelular para o interstício e daí para os capilares periféricos e linfáticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FUNCK-BRENTANO JL, MAN NK: Optimization of sodium content in dialysis fluid. *Nephron* 36:197-200, 1984.
2. CHARRA B: Control of blood pressure in long slow hemodialysis. *Blood Purif* 12:252-258, 1994.
3. SHEMIN D, DWORKIN LD: Sodium balance in renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 6:128-132, 1997.
4. PETITCLERC T, TROMBERT B, COEVOET B, JACOBS C: Electrolyte modelling; Sodium. Is dialysate sodium profiling actually useful? *Nephrol Dial Transplant* 11(Suppl 2):35-38, 1996.
5. CHARRA B, CALIMARD E, RUFFET M: Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 41:1286-1291, 1992.
6. RITZ E, KOOMANS HA: New insights into mechanisms of blood pressure regulation in patients with uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 11(Suppl 2):52-59, 1996.
7. DEGOULET P, LEGRAIN M, RÉACH I, AIME F, DEVRIES C, ROJAS P, JACOBS C: Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. *Nephron* 31:103-110, 1982.
8. SALEM MM: Hypertension in the hemodialysis population: a survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 26:461-468, 1995.
9. KIMURA G, Van STONE JC, BAUER JH, KESHAVIAH PR: A simulation study of transcellular fluid shifts induced by hemodialysis. *Kidney Int* 24:542-548, 1983.
10. RAJA RM, CHRISTOPHER LP: Plasma refilling during hemodialysis with decreasing ultrafiltration. Influence of dialysate sodium. *ASAIO J* 40:m423-m425, 1994.
11. FASANELLA D, AMORE T, WAUTERS JP, WAEBER B, NUSBERGER J, BRUNNER HR: Salt subtraction in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Nephrol* 5:275-281, 1985.
12. MURISASCO A, FRANCE G, LEBLOND G, DURAND C, EL MEHDI M, CREVAT A, ELSER R, BOOBES Y, BAZ M: Sequential sodium therapy allows correction of sodium-volume balance and reduces morbidity. *Clin Nephrol* 24, 4:201-208, 1985.
13. PETITCLERC T, JACOBS C: Dialysis sodium concentration: what is optimal and can it be individualized? *Nephrol Dial Transplant* 10:596-599, 1995.
14. STEFONI S, COLI L, ZACA F, BOMBARDINI T, PUDDU G, FELICIANGELI G, CIANCIOLO G, FACHINI MG: Modulate Dialysis: a new strategy for the treatment of intradialytic intolerance. *Nephrol Dial Transplant* 5(Suppl 1):154-157, 1990.
15. SANG LSG, KOVITHAVONGS C, ULAN R, KJELLSTRAND CM: Sodium ramping in hemodialysis: a study of beneficial and adverse effects. *Am J Kidney Dis* 29:669-677, 1997.
16. DOMINIC SCR, RAMACHANDRAN S, MANI K, DOMINIC SS: Quenching the thirst in dialysis patients. *Nephron* 73:597-600, 1996.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO E DOS MÉTODOS DE LOCALIZAÇÃO DAS PARATIREÓIDES EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA E HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO

Rosa Maria Affonso Moysés
Melani Ribeiro Custódio



INTRODUÇÃO

O termo osteodistrofia renal é utilizado de forma genérica para definir as alterações esqueléticas que ocorrem em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC).

A biópsia óssea permite dividir a osteodistrofia renal em dois grandes grupos: o grupo das doenças ósseas de alto remanejamento, que se caracteriza por aumento da remodelação óssea e que ocorre como consequência do hiperparatireoidismo secundário (HPS); e o grupo das doenças ósseas de baixo remanejamento, no qual observamos uma remodelação diminuída e um defeito na mineralização óssea, representado pela osteomalacia e pela doença adinâmica.

O espectro da doença óssea em pacientes com IRC tem mudado nas últimas décadas. Vários autores têm relatado um aumento das doenças de baixo remanejamento, especialmente da doença adinâmica. No entanto, em nosso meio, ainda observamos uma alta prevalência de pacientes com hiperparatireoidismo secundário, muitas vezes grave. Provavelmente, este fato se deve ao uso irregular ou de doses insuficientes de calcitriol, vinculado ao alto custo ou dificuldade de sua obtenção.

A presença de hipercalcemia e/ou hiperfosforemia e o início tardio de calcitriol também contribuem para o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário importante. Neste casos, quando o controle clínico não é eficaz, indica-se a paratireoidectomia.

Classicamente, o diagnóstico de hiperparatireoidismo faz-se por meio da dosagem do hormônio paratireoideano (PTH), especialmente da molécula intacta, e da biópsia óssea, sendo ideal que se associe estes recursos.

Uma outra forma de análise da secreção de PTH pelas paratireóides é a curva cálcio-PTH, que procura correlacionar os valores deste hormônio com os níveis de cálcio sanguíneo do paciente. O objetivo deste teste é observar se ocorre algum grau de autonomia nesta secreção, o que caracteriza o estado de hiperparatireoidismo grave.

Neste artigo analisaremos as características da curva cálcio-PTH em pacientes com hiperparatireoidismo secundário, e os métodos mais empregados na localização das paratireóides utilizados quando está indicada a paratireoidectomia.

AVALIAÇÃO DINÂMICA DA PARATIREÓIDE: CURVA CÁLCIO-PTH

A principal função das paratireóides é manter constante a concentração sanguínea de cálcio, uma vez que pequenas variações deste último podem prejudicar várias funções celulares. Deste modo, quando ocorre queda dos níveis sanguíneos de cálcio a secreção de PTH é estimulada, e quando estes se elevam, há inibição das paratireóides. Isto caracteriza uma relação inversa entre PTH e cálcio. Em 1983, Brown¹ estabeleceu a relação matemática que rege cálcio e PTH, criando o conceito de curva cálcio-PTH.

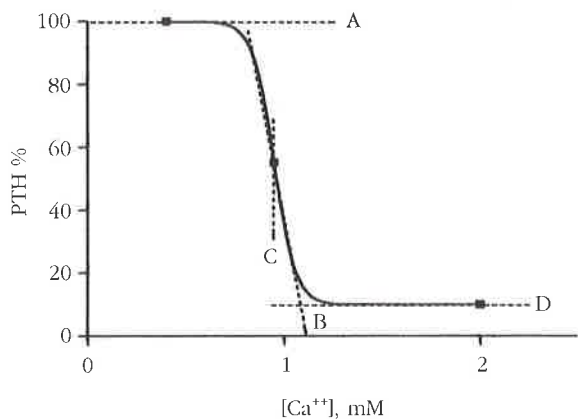


Figura 22.1 – Curva cálcio-PTH.

Essa curva foi obtida através da fórmula dos quatro parâmetros², $Y = \{(A - D) / [1 + (X/C)^b]\} + D$, e está representada na figura 22.1.

Os significados destes parâmetros são definidos a seguir:

Y = concentração de PTH.

X = concentração de cálcio iônico para aquele dado valor de PTH.

A = PTH máxima (PTHmax) – concentração máxima de PTH obtida pela indução de hipocalcemia. Valores menores de cálcio não são capazes de estimular uma maior secreção de PTH. É, portanto, a capacidade máxima secretória da glândula. Representa a reserva secretória aguda da glândula quando é exposta a um estímulo hipocalcêmico máximo. Esta capacidade secretória pode aumentar tanto individualmente, ou seja, em uma célula, quanto no número total de células da glândula que são recrutadas para a secreção de PTH. A hipocalcemia e a diminuição dos níveis de calcitriol levam a uma maior produção de RNAm, o que acarreta maior síntese de PTH por célula. Porém, hoje sabemos que existe uma grande heterogeneidade na secreção de PTH em cada glândula. Estudos realizados *in vitro*, com meios de cultura ricos em cálcio, mostram que aproximadamente 80% das células não apresentam níveis de PTH detectáveis. Diminuindo-se a concentração de cálcio do meio, ainda se pode notar que 50% das células não secretam PTH. Isto sugere que as células paratireoideanas alternam ciclos, secretórios e não secretórios. Portanto, a capacidade secretória máxima da glândula, ou PTHmax, é modulada não apenas pela capacidade secretória individual de cada célula, mas também pelo número de células recrutadas para a secreção³.

D = PTH mínimo (PTHmin) – concentração mínima de PTH obtida por meio de hipercalcemia. Valores maiores de cálcio não são capazes de inibir ainda mais a secreção de PTH. É, portanto, a capacidade secretória mínima da glândula. À medida que aumentamos os valores de cálcio, há maior inibição da secreção de PTH, além de um aumento da degradação do hormônio no intracelular, com maior liberação de metabólitos inativos⁴. Porém, esta inibição tem um valor limite, ou seja, é finita⁵. Assim, por maior que seja a concentração de cálcio, sempre haverá uma pequena secreção de PTH. Em casos de hiperplasia da paratireóide, haverá conseqüente aumento no valor do PTHmin⁵.

C = valor médio da concentração de PTH (“set point”) – percorrendo-se a curva dose-resposta, pode-se determinar um ponto, no qual a concentração de cálcio reduz a concentração de PTH à metade de seu valor máximo⁵. O valor do “set point” *in vitro* é de aproximadamente 1mMol, ou seja, bastante próximo dos valores normais da concentração de cálcio *in vivo* (1-1,3mMol), sendo que a concentração *in vivo* tem valores 20% maiores que o do “set point”. O significado fisiológico deste achado é que a paratireóide utiliza 25 a 35% da sua capacidade secretória diante dos níveis normais de cálcio. Apresenta uma grande reserva para as situações de hipocalcemia. A glândula pode, desta forma, responder adequadamente a baixos valores de cálcio, e que poderiam colocar em risco a homeostase do organismo, restando, porém, uma pequena reserva contra a hipercalcemia. Portanto, o menor valor do “set point”, quando comparado aos níveis basais de cálcio, oferece à paratireóide excelente capacidade de resposta à hipocalcemia, podendo aumentar a secreção basal de PTH em 3 a 4 vezes. Porém, se ocorre hipercalcemia, a inibição da glândula não é completa, não chegando a zero⁹, e isto pode favorecer a manutenção da hipercalcemia, e de suas possíveis complicações.

B = ângulo da curva cálcio-PTH (“slope”) – o ângulo da curva é extremamente íngreme e, como já foi dito, é o significado de que há grandes variações na secreção de PTH, mesmo com pequenas alterações dos valores de cálcio. Vale a pena ressaltar que é o “slope” que traduz a sensibilidade individual de cada célula às variações de cálcio, e não o “set point”. Isto significa que, quando há uma mudança da sensibilidade da célula para uma determinada variação na concentração de cálcio, deve haver necessariamente uma conseqüente alteração do “slope” de sua curva.

Neste mesmo estudo¹, Brown descreveu também o "set point" de células paratireoideanas originárias de pacientes com hiperparatireoidismo primário e secundário. O autor observou que, nessas situações, havia um desvio do "set point" para a direita. Era necessário, portanto, uma maior concentração de cálcio no meio de cultura, para se obter o "set point" neste grupo de células.

Em 1991, Fesefeld et al.⁶ realizaram um estudo com pacientes portadores de IRC e doença óssea de alto e baixo remanejamento. Os autores observaram que os pacientes com alto remanejamento, ou seja, com hiperparatireoidismo secundário, tinham "set point" desviado à direita quando comparados com os de baixo remanejamento. Desta maneira, portadores de HPS teriam não só um aumento nos valores absolutos de PTH secretado no estado basal, mas também uma diminuição da sensibilidade da glândula ao cálcio. Mas há alguns detalhes no estudo de Fesefeld que não podem ser ignorados. Em primeiro lugar, as induções de hipo e hipercalcemia foram realizadas durante hemodiálise, o que simplifica a realização da curva cálcio-PTH, mas pode trazer problemas de interpretação. Um segundo aspecto a ser analisado é a forma como o autor definiu o "set point" e "slope". O "set point" foi definido como $PTH_{max}/2$, enquanto para Brown o "set point" seria o valor de cálcio encontrado no meio da curva, ou seja, $(PTH_{max} + PTH_{min})/2$. No estudo original, Brown encontrava o valor do "slope" através da complexa fórmula matemática anteriormente relatada. Já Fesefeld simplificou a definição de "slope", colocando-o como o valor da subtração entre PTH_{max} e PTH_{min} dividido pela subtração entre $Camax$ e $Camin$.

Resumindo: $Slope = (PTH_{max} - PTH_{min}) / (Camax - Camin)$, onde $Camax$ era o valor de cálcio no qual o PTH_{max} era obtido e $Camin$ o valor no qual se chegava ao PTH_{min} . Mais uma vez, esta adaptação poderia levar a alterações nos resultados encontrados.

Posteriormente, Ramirez et al.⁷ realizaram estudo comparativo entre indivíduos normais, e pacientes portadores de IRC com hiperparatireoidismo. As induções de hipo e hipercalcemia foram obtidas através de infusão intravenosa de citrato de sódio e gluconato de cálcio, respectivamente. Todas as curvas foram realizadas fora de diálise. Os cálculos de "set point" e "slope" foram realizados de acordo com o método originariamente descrito por Brown, sem quaisquer adaptações. Surpreendentemente, Ramirez mostrou não haver diferenças entre os dois grupos, quanto aos valores de "set point" e do "slope", embora o "set point" do grupo com hiperparatireoidismo fosse dis-

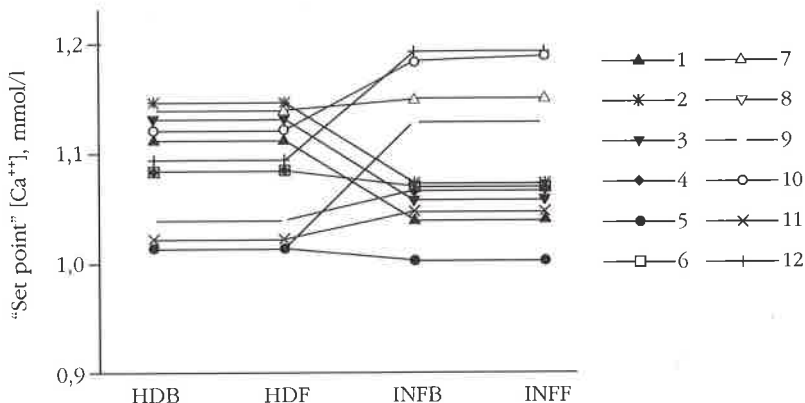
cretamente maior ($1,24 \pm 0,06 \text{mmol/l} \times 1,21 \pm 0,04 \text{mmol/l}$).

Assim, criou-se uma polêmica em relação aos valores de "set point" e "slope" no HPS, e como eles devem se comportar após o tratamento, cirúrgico ou com calcitriol.

São poucos os estudos nos quais se avaliou, por meio de curvas cálcio-PTH, a função paratireoideana, antes e após tratamento com calcitriol. Apesar de quase todos demonstrarem queda dos níveis de PTH após terapia com calcitriol⁸, existem controvérsias quanto a modificações das curvas, principalmente em relação ao "set point" do cálcio. Alguns autores encontraram modificações⁹ e outros não¹⁰. Em todos estes trabalhos jamais foi feita a comparação da curva de um paciente em hemodiálise com a curva dele próprio sob infusão.

Desta forma, em 1995 foi realizado estudo¹¹ em nosso serviço com 12 pacientes portadores de IRC procurando comparar as diferentes formas de variação de cálcio e de construção da curva em um mesmo paciente. Cada indivíduo realizou 2 tipos de variação de cálcio: por meio de infusão endovenosa, semelhante à forma de Ramirez, e através de hemodiálise, conforme descrito por Fesefeld. Após a realização dos testes de infusão e diálise, construíram-se as curvas para cada um deles, de acordo com os cálculos realizados por Brown¹ e Fesefeld⁶, criando 4 curvas para cada paciente.

Nosso primeiro achado interessante diz respeito às características da população estudada. Alguns de nossos pacientes apresentavam hiperparatireoidismo grave, com sintomatologia importante, comprometimento clínico evidente e valores de PTH elevados (semelhantes ao de Fesefeld⁶, e aproximadamente o dobro do valor de Ramirez⁷). Porém, estes achados não eram acompanhados de valores elevados de cálcio e fósforo, como freqüentemente descritos na literatura. O valor médio de cálcio iônico basal ($1,09 \text{mmol/l}$) foi menor do que os valores encontrados no estudo de Fesefeld ($1,14 \text{mmol/l}$, $p < 0,05$) e de Ramirez ($1,22 \text{mmol/l}$, $p < 0,0005$). Além disto, nossos valores de "set point" obtidos na hemodiálise ($1,079 \text{mmol/l}$) e na infusão ($1,085 \text{mmol/l}$) foram menores do que os dos autores anteriormente citados ($1,18 \text{mmol/l}$ de Fesefeld e $1,24 \text{mmol/l}$ de Ramirez, com $p < 0,0001$ nas duas situações). Estes achados bioquímicos podem traduzir possíveis diferenças da nossa população em relação às outras já estudadas, sendo sugestivo de quadro carencial associado, freqüentemente observado em nossos pacientes¹², o que provavelmente deve contribuir para maior secreção de PTH.



Números de 1 a 12 = identificação individual de cada paciente.
HDB = hemodiálise; INF = infusão; B = Brown; F = Fesefeld.

Figura 22.2 – Comportamento individual do “set point” de cada paciente.

Pudemos demonstrar que o “set point” de um paciente pode alterar-se simplesmente pela modificação da forma de indução de hipo e hipercalcemia. Ao analisarmos o comportamento individual do “set point” de cada paciente (Figura 22.2), notamos que não há variação quando modificamos a fórmula de cálculo, seja ela realizada pela fórmula dos quatro parâmetros ou pela sua adaptação. Estes achados estão de acordo com dados de estudo de Fesefeld¹³. O autor encontrou uma correlação de 0,97 entre os valores de “set point” calculados das duas maneiras possíveis. Entretanto, notamos que pode ocorrer variação do set point quando o mesmo é obtido durante HD ou INF. Pode-se observar, inclusive, que não há padrão nesta variação. Alguns pacientes apresentaram “set point” maior em HD que em INF, enquanto outros tiveram achado oposto.

Assim, um mesmo paciente pode apresentar valores distintos de “set point”, dependendo da forma escolhida para indução de hipo e hipercalcemia. Isto provavelmente deve estar relacionado a mudanças de pH¹⁴, osmolaridade¹⁵, glicose¹⁵, fósforo¹⁶, e outras variações que ocorrem durante a hemodiálise, e que podem interferir na secreção de PTH. Também na hemodiálise não há como controlar a massa de cálcio que está sendo transferida do dialisato para o paciente¹⁵, e a velocidade com que esta transferência ocorre.

Concluindo, para que a curva cálcio-PTH possa ter um papel importante no diagnóstico e seguimento do tratamento do HPS, é necessário que esta seja realizada sempre dentro de padrões predeterminados. Somente desta forma será possível a comparação de achados de diferentes es-

tudos. Após a padronização da realização das curvas, será possível dizer se há alteração do “set point” nos pacientes portadores de IRC e HPS e se o tratamento com calcitriol é capaz de normalizar este parâmetro.

MÉTODOS NÃO-INVASIVOS DE LOCALIZAÇÃO DAS GLÂNDULAS PARATIREÓIDES

O HPS é responsável pela maioria das alterações ósseas que acometem os pacientes urêmicos. Nestes indivíduos, o aumento das glândulas paratireoideanas é desigual, provavelmente refletindo diferentes níveis de função e autonomia.

Geralmente, o diagnóstico de HPS é baseado nos quadros clínico, laboratorial e radiológico. A localização das paratireóides, por meio de métodos não-invasivos, tem sido empregada na complementação do diagnóstico, sendo utilizada há alguns anos, especialmente nos casos em que há indicação cirúrgica. A maioria dos pacientes com HPS responde ao tratamento clínico, com controle adequado dos níveis de cálcio, fósforo e uso de calcitriol. Os pacientes que não respondem a este tipo de tratamento necessitam de paratireoidectomia¹⁷. Na literatura, este número pode variar de 5 a 25% do total de pacientes com HPS. Neste caso, a localização prévia das paratireóides oferece alguns benefícios, tais como diminuição do tempo cirúrgico e do risco de complicações.

Os métodos mais utilizados na localização das paratireóides são: ultra-sonografia de alta resolução, tomografia computadorizada, ressonância magnética e cintilografia com radioisótopos.

ULTRA-SONOGRAFIA (US)

É o método mais utilizado, por ser de fácil execução, baixo custo e não expor o paciente a radiação. Apresenta sensibilidade que varia de 43 a 78% e especificidade de 73 a 96%. Essa variação, provavelmente, deve-se ao critério de positividade estabelecido pelos diferentes autores. Alguns consideram o exame como positivo o achado de uma única glândula, enquanto outros comparam seus resultados com os achados cirúrgicos, o que provavelmente diminui a sensibilidade do método.

A US é um método que nos permite detectar glândulas pequenas, menores que 1cm e, principalmente, glândulas inferiores. Porém, tal fato está condicionado à experiência do observador.

A presença de alterações da tireóide (nódulos, cistos etc.) é a principal causa de resultados falso-negativos, pois tais alterações, às vezes, dificultam a diferenciação de ambos os tecidos¹⁸. Recentemente, a associação com Doppler colorido não alterou a sensibilidade da US, apenas diminuiu a incidência de falso-positivos, que se devem principalmente à presença de linfonodos¹⁹. Uma deficiência da US é a incapacidade de detectar glândulas ectópicas. A figura 22.3 mostra uma ultra-sonografia que identificou a paratireóide inferior direita em paciente com IRC.

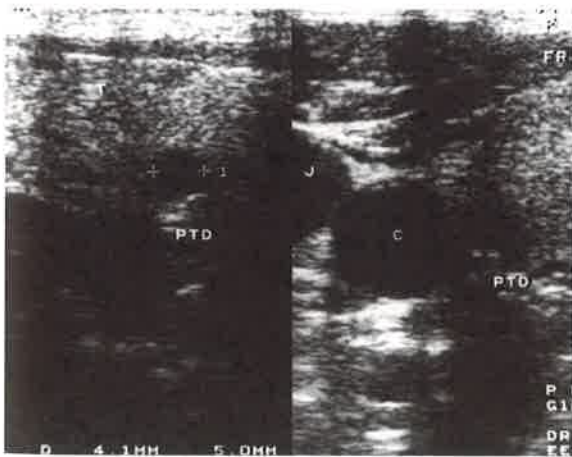


Figura 22.3 – Imagem de ultra-sonografia de paratireóides.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (CT)

Trata-se de um exame de alto custo, que usa contraste com iodo e que não apresenta vantagens em relação à US, a não ser na detecção de glândulas ectópicas, especialmente na região do mediastino²⁰.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)

A vantagem desta técnica é a de permitir a obtenção de imagens nos planos sagital, coronal e transaxial, sem o uso de contraste, com excelente resolução. Mas o alto custo deste procedimento não justifica seu uso na rotina, tendo sua indicação na pesquisa de glândulas ectópicas.

RADIOISÓTOPOS

Diferentes técnicas, utilizando radioisótopos, foram desenvolvidas para o estudo das paratireóides, tais como:

Técnica de subtração com tálio e tecnécio-99m-pertecnato de sódio

Neste exame, utilizam-se dois radioisótopos. O tálio, captado pelas glândulas tireóide e paratireóides, e o tecnécio, que se acumula apenas na tireóide. O exame é considerado positivo quando se faz a subtração da imagem da tireóide (por computador) e persistem focos de captação do tálio extra ou intratireoideanos, em áreas de pequena ou nenhuma atividade do tecnécio, identificando assim as paratireóides²¹. Os resultados falso-negativos são observados, especialmente quando as paratireóides têm localização intratireoideana e/ou quando existem doenças da tireóide associadas. A sensibilidade desta técnica é reduzida, em torno de 70% para adenomas, e ainda menor nas hiperplasias, que constituem as lesões mais observadas no HPS. Atualmente, é uma técnica pouco empregada, visto que utiliza dois radioisótopos, é altamente incômoda para o paciente pela imobilização prolongada, tem um custo elevado e apresenta sensibilidade semelhante à da US.

Técnica com tecnécio-99m-sestaMIBI (MIBI)

O radioisótopo sestaMIBI (hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrila) é utilizado há algum tempo para avaliação da função cardíaca. Em 1989, Coakley et al.²² notaram a captação e a retenção do radioisótopo pelo tecido paratireoideano e, desde então, muitos investigadores têm confirmado a importância do sestamibi na avaliação da função e localização dessas glândulas no hiperparatireoidismo primário ou secundário. Esta técnica pode ser utilizada de diferentes formas, sendo as mais comuns:

Tecnécio sestaMIBI em duas fases

O uso do MIBI, como único radioisótopo²³, apresenta altos índices de especificidade e sensibilidade. A técnica consiste na injeção de 20 a 25mCi

de MIBI, sem nenhum preparo específico. O paciente permanece na posição supina, imóvel, com hiperextensão cervical. Imagens planas dessa região, da porção superior do tórax e mediastino são obtidas em visão anterior. Dois grupos de imagens são programados, sendo o primeiro aos 10-15 minutos (fase da tireóide) e o segundo 2-3h após a injeção do radiotraçador (fase da paratireóide)²⁵. Esta técnica tem por base os diferentes tempos de depuração do MIBI pelos tecidos tireoideano e paratireoideano. A atividade do MIBI decai rapidamente na tireóide, permanecendo um tempo maior e relativamente constante, de até 3 horas, no tecido paratireoideano alterado. Sabe-se que este radioisótopo tem alta afinidade por mitocôndrias²⁴, e que nos adenomas e nas hiperplasias há um predomínio das células oxifílicas, ricas nestas organelas. Esse fato justifica o maior tempo de permanência do MIBI na paratireóide.

Esta captação aumentada também é influenciada por outros fatores como as propriedades bioquímicas do radiotraçador (lipossolubilidade e carga catiônica) e, localmente, pelo fluxo sanguíneo, troca transcápicilar, transporte intersticial e carga negativa intracelular das membranas e das mitocôndrias. Deste modo, quando há oxifilia importante no tecido paratireoideano, a marcação pelo MIBI deve estar presente, embora alguns estudos não tenham demonstrado correlação significativa entre a percentagem de células oxifílicas e a captação de MIBI. Por outro lado, o peso e o grau de vascularização da glândula são fatores determinantes na sensibilidade deste exame²⁵.

As glândulas paratireoideanas são consideradas anormais quando, na fase tardia, persistem uma ou mais áreas de hiper captação, cuja intensidade é relativamente maior, quando comparadas às da tireóide.

Esta técnica permite detectar pequenas glândulas, com peso em torno de 150mg, e sua sensibilidade é de aproximadamente 80% para hiperplasia multiglandular (detecção de uma ou mais glândulas)²⁶. As causas mais importantes de exames falso-negativos são as doenças da tireóide, tais como bócio multinodular, adenomas, carcinomas, já que, nestes casos, o tecido tireoideano anormal tem seu metabolismo alterado, com captação do MIBI aumentada²⁷. Os resultados falso-positivos, pouco freqüentes, devem-se a artefatos, captação indevida por gânglios etc.

A figura 22.4 mostra uma cintilografia com sestamibi que evidenciou três paratireóides (superior e inferior direitas e inferior esquerda) em um paciente com IRC.

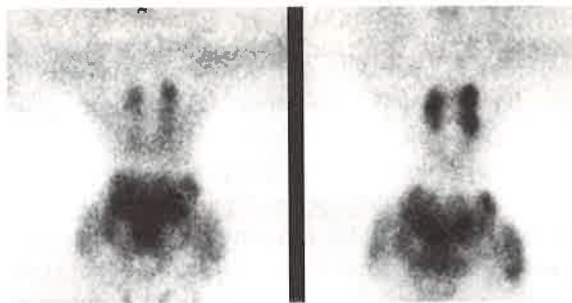


Figura 22.4 – Imagem de cintilografia com sestaMIBI.

Tecnécio sestaMIBI associado a iodo-123

O uso combinado do MIBI com iodo-123, permitindo a subtração da imagem da tireóide, tem altas taxas de sensibilidade e especificidade^{28,29}. Porém, esta associação não é essencial para a detecção do tecido paratireoideano, e significa um acréscimo na radiação recebida pelo paciente e aumento de 50% no custo do exame. Sua indicação fica mais restrita aos casos em que não se consegue diferenciar, pelos métodos anteriormente citados, doenças da tireóide e paratireóide.

SPECT (“single photon emission computer tomographic”)³⁰

A técnica de cintilografia (MIBI em duas fases ou associado ao iodo-123) pode ser complementada com a realização da tomografia. O SPECT é um exame complementar utilizado na fase tardia da cintilografia com MIBI, em que são obtidas imagens de maior profundidade, em vários ângulos, de até 360°, com localização tridimensional das glândulas. Em casos de hiperparatireoidismo recorrente ou persistente, em que as imagens planas da cintilografia não evidenciaram a glândula paratireóide ectópica, pode-se realizar o MIBI com SPECT do mediastino, já que 20% delas estão localizadas nesta região.

Inicialmente, a maioria dos estudos^{24,29,31} com MIBI foi realizada em pacientes portadores de hiperparatireoidismo primário. Neste tipo de doença, a localização precisa do adenoma pode auxiliar a exploração cirúrgica, pois há diminuição do tempo cirúrgico e menor risco de complicações^{30,32}.

Para os pacientes portadores de hiperparatireoidismo secundário não há, até hoje, unanimidade entre os autores sobre a necessidade da realização de exames de localização pré-operatória. O argumento dos críticos²⁰ é que, nestes pacientes, sempre há algum grau de hiperplasia das paratireóides e, portanto, todas as glândulas devem ser removidas durante a cirurgia. No entanto, um

grupo cada vez maior de autores³³ utiliza os exames de localização como rotina na avaliação pré-operatória, principalmente com o objetivo de se detectar a presença de glândulas ectópicas, que, posteriormente, poderiam necessitar de intervenção cirúrgica. Também deve-se considerar o fato de que o exame pode auxiliar na escolha de qual glândula (a de menor atividade), deva ser utilizada para o auto transplante, realizado geralmente em antebraço^{17,34}.

Atualmente, em pacientes com HPS, tem-se avaliado e acompanhado a função paratireoideana com cintilografia, realizada antes e após tratamento com altas doses de calcitriol (pulsoterapia ou paratireoidectomia química). Estes estudos têm demonstrado diminuição ou desaparecimento das glândulas que anteriormente captavam o radioisótopo. Sabe-se que o calcitriol inibe as células hiperfuncionantes, e, dessa forma, o radioisótopo não é mais capaz de se fixar nelas. Assim, a cintilografia com MIBI também pode ser utilizada como método de avaliação da função das paratireóides e como controle do tratamento do HPS.

Tecnécio-99m-tetrofosmín

Recentemente, alguns autores utilizaram um novo marcador associado ao MIBI, o tetrofosmín, para a identificação das paratireóides³⁵. Porém, os resultados não foram satisfatórios, quando comparados aos de outras técnicas com MIBI, principalmente no que se refere às imagens tardias, que não têm a mesma qualidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BROWN EW: Four-parameter model of the sigmoidal relationship between Parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 56, 3:572-581, 1983.
- DE LEAN A, MUNSON PJ, RODBARD D: Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: application to bioassay, radioligand assay, and physiological dose-response curves. *Am J Physiol* 235:E97-E102, 1978.
- CLARKE BL, HASSAGER C, FITZPATRICK LA: Regulation of parathyroid hormone release by protein kinase-C is dependent on extracellular calcium in bovine parathyroid cells. *Endocrinology* 132:1168-1175, 1993.
- HANLEY DA, TAKATSUKI K, SULTAN JM, SCHNEIDER AB, SHERWOOD LM: Direct release of parathyroid fragments from functioning bovine parathyroids in vitro. *J Clin Invest* 62:1247-1254, 1978.
- MAYER GP, HABENER JF, POTTS Jr JT: Parathyroid hormone secretion in vivo: demonstration of a calcium-independent, non-suppressible component of secretion. *J Clin Invest* 57:678-683, 1976.
- FELSENFELD AJ, RODRIGUEZ M, DUNLAY M, DUNLAY R, LLACH F: A comparison of parathyroid-gland function in hemodialysis patients with different forms of renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 6:244-251, 1991.
- RAMIREZ AJ, GOODMAN WF, GORHBEIN J, MENEZES C, MOULTON L, SEGRE GV, SALUSKY IB: Direct in vivo comparison of Calcium - Regulated Parathyroid Hormone Secretion in Normal Volunteers and Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1489-1494, 1993.
- CANNELLA G, BONUCCI E, ROLLA D, BALLANTI P, MORIERO E, DE GRANDI R, AUGIERI C, CLAUDIANI F, DI MAIO G: Evidence of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. *Kidney Int* 46:1124-1132, 1994.
- DUNLAY R, RODRIQUES M, FELSENFELD AJ, LLACH F: Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid gland function (sigmoidal curve) in dialysis patients. *Kidney Int* 36:1093-1098, 1989.
- QUARLES LD, YOHAY DA, CARROL BA, SPRITZER CE, MINDA SA, BARTHOLOMAY D, LOBAUGH BA: Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 45:1710-1721, 1994.
- MOYSES RMA, PEREIRA RC, REIS LM, SABBAGA E, JORGETTI V: Dynamic tests of PTH secretion using hemodialysis and calcium infusions cannot be compared. *J Am Soc Nephrol* 7, 9:1816, 1996.
- JORGETTI V, RICCO SOEIRO NM, MENDES V, PEREIRA RC, CRIVELLARI ME, COUTRIS G, BORELLI A, RIBEIRO LEITE MO, NUSSENZWEIG I, MARCONDES M, DRÜEKE T, COURNOT G: Aluminium-related osteodystrophy and desferrioxamine treatment: role of phosphorus. *Nephrol Dial Transplant* 9:668-674, 1994.
- FELSENFELD AJ, RODRIGUEZ M: The set point of calcium-another view. *Nephrol Dial Transplant* 11:1722-1725, 1996.
- RUDNICKI M, FROLICH A, HAABER A, TVEDEGAARD E, THODE J: Serum ionized calcium, parathyroid hormone and phosphate in uremic patients during and between hemodialysis. *Clin Nephrol* 40, 4:225-229, 1993.
- RODRIGO F, SHIDEMAN J, McHUGH R, BUSELMEIER T, KJELLSTRAND C: Osmolality changes during hemodialysis: natural history, and influence of dialysate glucose and intravenous mannitol. *Ann Intern Med* 86:554-561, 1977.
- HOU SH, ZHAO J, ELLMAN CF, HU J, GRIFFIN Z, SPIEGEL DM, BORDEAU JE: Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis* 18, 2:217-224, 1991.
- TOMINAGA Y, SATO K, TANAKA Y, NUMANO M, UCHIDA K, TAKAGI H: Histopathology and pathophysiology of secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *Clin Nephrol* 44, 51:S42-S47, 1995.
- SIMEONE JF, MUELLER PR, FERRUCCI JT, vanSONNENBERG E, WANG CA, HALL DA, WITTENBERG J: High-Resolution real-time sonography of the parathyroid. *Radiology* 141:745-751, 1981.
- WOLF RJ, CRONAN JJ, MONCHIK JM: Color doppler sonography: na adjunctive technique in assessment of parathyroid adenomas. *J Ultrasound Med* 13:303-308, 1994.
- DOPPMAN JL: Preoperative localization of parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism, in: *The Parathyroids*, edited by Bilezikian JP, New York, Raven Press, 1994.
- WINZELBERG GG, HYDOVITZ JD, O'HARA KR, ANDERSON MK, TURBINER E, DANOWSKI TS, LIPPE RD, MELADA GA, HARRISON AM: Parathyroid adenomas evaluated by Tl-201/Tc-99m pertechnetate subtraction scintigraphy and high resolution ultrasonography. *Radiology* 155:231-235, 1985.
- COAKLEY AJ, KETTLE AG, WELLS CP, O DOHERTY MJ, COLLINS REC: ^{99m}Tc sestamibi a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun* 10:791-4, 1989.
- TAILLEFER R, BOUCHER Y, POTVIN C, LAMBERT R: Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with Technetium-99m-Sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med* 33, 10:1801-1809, 1992.

24. GEATTI O, SHAPIRO B, ORSOLON PG, PROTO G, GUERRA UP, ANTONUCCI F, GASPARINI D: Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *Eur J Nucl Med* 21:17-22, 1994.
25. LEE VS, WILKINSSON RH, LEIGHT GS, COOGAN UC, COLEMAN RE: Hyperparathyroidism in high-risk surgical patients: evaluation with double-phase Technetium-99m-Sestamibi imaging. *Radiology* 197:627-633, 1995.
26. LIGHT VL, MCHENRY CR, JARJOURA D, SODEE B, MIRON SD: Prospective comparison of dual-phase Technetium-99m-Sestamibi scintigraphy and high resolution ultrasonography in the evaluation of abnormal parathyroid glands. *Am Surg* 62:562-567, 1996.
27. BILLY HT, RIMKUS DR, HARTZMAN S, LATIMER RG: Technetium-99m-Sestamibi single agent localization versus high resolution ultrasonography for the preoperative localization of parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Am Surg* 61:882-888, 1995.
28. CASAS AT, BURKE GJ, SATHYANARAYANA, MANSBERGER AR, WEI JP: Prospective comparison of Technetium-99m-Sestamibi scan versus high-resolution ultrasonography for the preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with previously unoperated primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 166:369-373, 1993.
29. HALVORSON DJ, BURKE GJ, MANSBERGER AR, WEI JP: Use of Technetium-99m-Sestamibi and Iodine 123 radionuclide scan for preoperative localization of abnormal parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *Southern Med J* 87, 3:336-339, 1994.
30. TEIGEN EL, KILGORE EJ, COWAN RJ, ALBERTSON DA: Technetium-99m-Sestamibi SPECT localization of mediastinal parathyroid adenoma. *J Nucl Med* 37, 9:1535-1537, 1996.
31. BILLY HT, RIMKUS DR, HARTZMAN S, LATIMER RG: Technetium-99m-Sestamibi single agent localization versus high resolution ultrasonography for the preoperative localization of parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Am Surg* 61:882-888, 1995.
32. O'DOHERTY MJ, KETTLE AG, WELLS P, COLLINS REC, COAKLEY A: Parathyroid imaging with Technetium-99m-Sestamibi: peroperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med* 33, 3:313-318, 1992.
33. PIGA M, SATTÀ L, ALTIERI P, LOI G, NICOLOSI A, TARQUINI A, MARIOITTO S: Double-phase parathyroid Technetium-99m-Sestamibi scintigraphy to identify functional anatomy in secondary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 37:565-569, 1996.
34. FUKUGAWA M, KITAOKA M, INAZAWA T, KUROKAWA K: Imaging of the parathyroids in chronic renal failure: diagnostic and therapeutic aspects. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 6:349-355, 1997.
35. FJELD JG, ERICHSEN K, PFEFFER PF, CLAUSEN OPF, ROOTWELT K: Technetium-99m-tetrofosmin for parathyroid scintigraphy: a comparison with sestamibi. *J Nucl Med* 38, 6:831-839, 1997.

ATUALIZAÇÃO DA NEFROTOXICIDADE DE ANTINEOPLÁSICOS

Maria de Fátima Fernandes Vattimo
Nestor Schor
Oscar Fernando Pavão dos Santos



CISPLATINA

Na última década, muitos avanços em pesquisas clínicas e básicas têm reservado benefícios efetivos à terapêutica de diversas malignidades. Esses avanços têm apresentado como foco de principal interesse o tratamento de doenças malignas de origem hematológica, porém com algum estímulo também para a terapêutica de tumores sólidos. Nesse contexto, o aparecimento do composto *cis-diamminedichoroplatinum*, a cisplatina, mudou o prognóstico de pacientes com câncer de células germinativas de tal maneira que atualmente se pode considerar uma chance de até 80% de cura para esses pacientes¹.

Paralelamente, a introdução de compostos platino como agentes antitumorais fez reviver o problema da nefrotoxicidade causada por metais pesados como uma característica clínica restritiva dessa terapêutica. Dentre esses compostos destaca-se a cisplatina.

A cisplatina foi de fato sintetizada em 1845, entretanto, passaram-se mais de 100 anos para que fossem conhecidas suas atividades biológicas e somente em 1964 essa droga obteve autorização legal para uso clínico^{2,3}.

O emprego progressivo desse fármaco acabou por definir as prováveis limitações clínicas da cisplatina, sendo que dentre os efeitos colaterais a nefrotoxicidade, a exemplo de outros compostos metálicos, tem-se revelado o mais sério. Além disso, a nefrotoxicidade representa a maior causa de morbidade após terapia antineoplásica e transplante de medula óssea, que está seguramente relacionada com a terapia aplicada nesses casos.

Deve-se destacar também a ototoxicidade, a neurotoxicidade e a toxicidade gastrointestinal como efeitos colaterais de frequência relativamente elevada, porém de menor gravidade que a lesão renal.

Uma experiência clínica do início do uso desse tratamento citorredutivo mostrou que aproximadamente 25% dos pacientes que receberam uma única dose de cisplatina desenvolveram uremia reversível nas primeiras duas semanas que se seguiram ao tratamento, sendo que o tratamento isolado com doses de 2mg/kg está associado com toxicidade renal em um terço dos pacientes tratados, tendo sido relatado inclusive episódio de lesão renal irreversível^{4,5}.

A insuficiência renal aguda (IRA) pela cisplatina tem sido, portanto, objeto de investigações tanto na área clínica como na experimental, de tal forma que as bases fisiopatológicas da lesão renal são quase que totalmente fundamentadas por meio de estudos experimentais, sendo que a cisplatina acabou por representar um importante modelo de nefrotoxicidade por drogas em ratos. Assim, já está bem estabelecida a toxicidade da cisplatina sobre o rim ocasionando episódios de IRA não-oligúrica⁶⁻⁹.

Sabidamente a principal via de eliminação da cisplatina é a excreção urinária^{10,11}. Além disso, altas concentrações da platina em tecido renal após a administração sistêmica em animais, tem sido associadas a deterioração da função, com um mecanismo aparentemente dose dependente^{5,12-18}.

De maneira geral, os modelos animais, quer seja com administração crônica da droga, simulando uma situação semelhante àquela observada em humanos submetidos a um regime terapêuti-

co prolongado de quimioterapia de malignidades¹⁹, quer seja os modelos de toxicidade aguda confirmam a situação vivenciada na clínica. De tal forma que ambos os modelos foram capazes de reproduzir uma situação de IRA nefrotóxica dose-dependente, sendo que doses tão reduzidas quanto 3mg/kg de peso corporal foram suficientes para se determinar significativa lesão renal em 48 horas após o tratamento, ocorrendo a instalação efetiva da lesão em um período de 4 a 6 dias¹⁹. As alterações morfológicas na estrutura renal só começam a ser detectadas a partir da instalação das alterações funcionais.

A IRA determinada pela cisplatina manifesta-se sob a forma não-oligúrica, como citado anteriormente. A manutenção ou até mesmo a elevação do fluxo urinário é acompanhada por aumento dos níveis de creatinina sérica por volta do 3º ao 5º dia após a terapêutica com a droga^{20,21}.

Estudos a respeito das bases fisiopatológicas da poliúria induzida por esse antineoplásico sugerem que o desarranjo na concentração urinária já se apresenta 24 horas após o tratamento, entretanto, a poliúria observada no início da instalação do quadro não se explica pelas mesmas bases daquela que ocorre mais tardiamente, por volta de 3 a 5 dias após a terapêutica, uma vez que o aumento do fluxo urinário precede qualquer dano tubular ou outra lesão estrutural no parênquima renal. De fato, a cisplatina determina aumento na excreção de líquido no segmento delgado proximal da alça de Henle e redução na taxa de reabsorção proximal, sugerindo que a nefrotoxicidade pela cisplatina se inicia a partir de uma disfunção tubular proximal. A elevação na excreção de líquido pelos túbulos proximais resulta em um aumento na reabsorção de sódio e água nos segmentos mais distais do néfron.

Evolutivamente, por volta de 48-72 horas após a administração da cisplatina, observa-se redução no fluxo de líquido no segmento distal da alça de Henle, associada à redução na reabsorção de sódio e água nos segmentos distais, de tal forma que ocorre elevação do fluxo urinário e maior excreção de sódio, determinando alteração mais tardia na função distal^{21,22}. Observa-se, portanto, um mecanismo bifásico, tempo-dependente, na gênese da poliúria induzida pela cisplatina. Os achados experimentais são, portanto, providentes na medida em que validam aqueles vivenciados na clínica em que se observam significantes reduções na taxa de reabsorção proximal de sal e água em humanos recebendo altas doses de cisplatina, o que sugere que altas concentrações da droga também podem interferir na reabsorção tubular de sódio. Os dados histológicos de rins de paci-

entes sob tratamento com cisplatina revelam alterações estruturais tanto nos túbulos proximais como nos distais em biópsia¹⁷.

As diversas alterações no metabolismo da água são evidentes após a terapêutica com cisplatina e, assim, um defeito de concentração renal resultante, provavelmente de insuficiência de hormônio antidiurético (HAD) circulante deve ser fortemente considerado nesse caso^{23,24}.

A cisplatina produz redução de até 50% na concentração plasmática do HAD 8 horas após a administração de dose única da droga. Essa redução observada nos níveis de HAD circulante é capaz de reduzir proporcionalmente a osmolalidade urinária em indivíduos normais adequadamente hidratados. Esse achado é consistente com a deficiência de concentração urinária observada em outros estudos com modelo animal de toxicidade aguda²³.

O efeito direto da cisplatina sobre os níveis do HAD circulante pode ser interpretado como provável inibição da síntese ou da liberação desse hormônio pela glândula pituitária²³. Esse modelo de poliúria precoce concorre com o modelo de nefrotoxicidade crônica induzida pelo lítio^{25,26}.

Contudo, estudos *in vitro* para se determinar o efeito da cisplatina na liberação da vasopressina, com glândulas pituitárias isoladas e incubadas com meios suplementados com a cisplatina em diferentes concentrações, revelaram que ocorre redução significativa na liberação do HAD no meio quando empregadas altas concentrações desse antineoplásico, sugerindo um mecanismo dose-dependente também para a alteração na atividade da glândula responsável pela síntese. Esse achado estabelece então um efeito direto da droga derivada de metal, na função neuro-hipofisária, um efeito que seguramente contribui para a disfunção na resposta fisiológica²⁷.

Por outro lado, a interferência na função pituitária de liberação da vasopressina parece estar associada à inibição do influxo de cálcio na neuro-hipófise. A inibição do transporte de cálcio nessa glândula determina redução na secreção de HAD²³ e pode ser conseqüência da interferência de outras substâncias metálicas. Entretanto, a administração do HAD não foi capaz de corrigir o defeito na concentração urinária induzido pela cisplatina. Juntas essas observações documentam a alteração na liberação, na síntese e provavelmente na sensibilidade ao HAD após um dia do tratamento com cisplatina em ratos²⁸.

Dessa forma, as diversas mudanças no metabolismo da água observadas na vigência da IRA, quer sejam por defeito na síntese ou na liberação do HAD em sua fase inicial, determinam inclusive

alterações nos hábitos de ingestão alimentar e de água, no sentido de corrigir os efeitos deletérios causados pela perda excessiva de água. Entretanto, em estudos que se utilizaram da inibição das prostaglandinas intra-renais por meio da utilização de indometacina, foi observada melhora tênue, porém significativa, na capacidade de concentração urinária, destacando dessa forma a hipótese de provável alteração na secreção do HAD, já que a Prostaglandina E₂ (PGE₂) revelou importante papel de antagonismo ao efeito hidrosmótico daquele hormônio²⁹⁻³².

Os distúrbios eletrolíticos decorrentes do desarranjo tubular precipitados pela cisplatina são representados também pelos efeitos sobre a excreção de potássio e magnésio³³. Observa-se elevação na excreção de potássio em animais e em humanos está descrita uma tendência para elevação do "clearance" de potássio, sugerindo mais uma vez que a redução na função de reabsorção proximal desencadeia aumento no fluxo de sódio, potássio e água para os segmentos mais distais do néfron, ocasionando secreção de potássio sódio-dependente. Contudo, são infrequentes os relatos de hipocalcemia em pacientes em uso desse fármaco.

Diferentemente, a hipomagnesemia é uma complicação muito comum após essa terapêutica em humanos. A excreção persistente de magnésio, mesmo na vigência de hipomagnesemia grave, denuncia alteração grave na função de reabsorção tubular, tendo sido sugerido que essa anormalidade na excreção de magnésio deve-se a um defeito no transporte de magnésio nos néfrons justamedulares ou ductos coletores³⁴.

Do ponto de vista da avaliação da hemodinâmica glomerular por meio de estudos com a técnica de micropunção, observou-se significativa redução na função renal 96 horas após a administração da cisplatina na dose de 10mg/kg. Nesse estudo detectou-se ainda diminuição de 88% na taxa de filtração glomerular total (FG), enquanto a taxa de filtração glomerular por néfron único (SNGFR) esteve reduzida em apenas 38%. À semelhança de outros modelos de nefrotoxicidade³¹, essa desproporção na alteração da função renal total e superficial pode estar associada a provável aumento na difusão transepitelial do ultrafiltrado nas áreas mais profundas do rim, regiões fora do alcance da técnica de micropunção. Por outro lado, os valores de SNGFR de animais tratados podem ter sido superestimados quando comparados aos dados da FG global se consideradas a hipótese de eventual obstrução tubular parcial. Em modelo animal, evidenciou-se a presença de grumos intratubulares constituídos de

"debris" celulares na junção das medulas externa e interna, região não atingida pela micropunção. Essa achado, portanto, alicerça a normalidade nos parâmetros das pressões hidrostáticas identificadas nos estudos da hemodinâmica da IRA por cisplatina²¹. Outras observações, favorecendo a hipótese de obstrução tubular, foram documentadas em outros modelos de toxicidade renal^{8,9,32}, embora continue a ser considerado um mecanismo de importância discutível.

O modelo de Santos et al.³⁵ a respeito da nefrotoxicidade da cisplatina em ratos com técnica de micropunção complementou estudos anteriores. Observou-se redução de 45% do SNGFR, de 46% do fluxo plasmático glomerular (QA) e 35% do gradiente de pressão hidráulica transcáprilar sem alterações no coeficiente de ultrafiltração (Kf). Nesse estudo, no sentido de se avaliar a possível participação do fator ativador de plaquetas (PAF), um mediador lipídico com efeitos vasoativos, inflamatórios e imunes envolvidos em várias lesões renais^{23,36-39}, foi empregado um inibidor desse hormônio (BN-52021) e detectou-se melhora significativa nas alterações funcionais renais determinadas pela cisplatina.

Assim, os diversos modelos de IRA pela cisplatina definiram o padrão intraglomerular desse mórbido. Contudo, não se observaram alterações nas pressões hidrostáticas, de forma a sugerir possível obstrução tubular, não tendo sido, portanto, de fato, estabelecido o componente obstrutivo como participante de suas bases fisiopatológicas, porém somente por meio dos estudos experimentais foi possível a compreensão detalhada da hemodinâmica glomerular dessa IRA.

Concluindo, a nefrotoxicidade continua a representar um fator limitante para a utilização da cisplatina na prática médica, uma vez que mesmo em doses reduzidas é capaz de comprometer a função. A poliúria promovida por esta droga anti-neoplásica evolui em duas fases evolutivas diferentes no que se refere ao mecanismo originário. Uma fase precoce, comprometendo as primeiras 48 horas após a administração da droga, quando a cisplatina deve induzir uma redução na síntese ou liberação do HAD e uma fase mais tardia, entre 72 e 96 horas, quando a alteração da capacidade de concentração urinária não depende do HAD e de prostaglandina²³. As alterações hemodinâmicas, à semelhança do que ocorre com a poliúria, também revelam alterações significantes apenas 72 horas após a administração da droga.

A análise histopatológica por meio de microscopia óptica de rins de animais que evoluíram com IRA revelou lesão celular difusa e necrose da borda externa do segmento S₃ do túbulo proximal

da medula externa, podendo, em grau variável, estender-se em direção da superfície capsular. Observa-se, além disso, descamação das células tubulares para o lúmen do túbulo e apenas ocasionalmente levando à formação de grumos, constituídos de "debris" celulares, como descritos anteriormente, que poderiam vir a obliterar a luz tubular nesse segmento⁴⁰.

A utilização da microscopia eletrônica confirma os achados comentados acima, permitindo, além disso, visualizar "achatamento" das células da borda em escova, aglomerados de retículo endoplasmático liso, mitocôndrias condensadas, segregação do nucléolo, dispersão da heterocromatina e perda dos complexos juncionais de células adjacentes. Os grupos, pela visão da microscopia eletrônica, que por vezes chegam a obstruir alguns túbulos, são constituídos não só de material celular necrótico, como também de células com citoplasma denso contendo mitocôndrias condensadas, o que confere a estes características de injúria celular subletal.

Por outro lado, o túbulo contorcido proximal, incluindo os segmentos P1 e maior do segmento P3, não demonstra qualquer anormalidade estrutural quando comparado a animais controle, o mesmo ocorrendo com a estrutura glomerular^{21,22}. Os achados em humanos do ponto de vista histológico são compatíveis com doença tubulointersticial.

Assim, tendo em vista que o emprego da cisplatina não pode ser abolido da prática médica por representar um dos mais importantes quimioterápicos utilizados no tratamento de tumores sólidos e de neoplasias de células germinativas e considerando que a nefrotoxicidade aflige e contribui substancialmente para a elevação da morbidade deste grupo de pacientes, estudos no sentido de se identificarem manobras de prevenção ou atenuação deste efeito colateral têm-se avolumado.

Dessa forma, a continuidade deste capítulo tem por objetivo discorrer a respeito de alguns desses estudos, restringindo-se aqueles de maior expressão na clínica como prováveis sugestões para que a nefrotoxicidade pela cisplatina possa ser, de alguma forma, contornada ou minimizada.

MEDIDAS PREVENTIVAS PARA IRA PELA CISPLATINA

Entre as medidas preventivas para a lesão renal conseqüente ao tratamento com a cisplatina, deve-se inicialmente considerar o efeito sinérgico entre as drogas que apresentam este efeito colateral, de tal forma que em primeira instância o uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos deve ser evitado, além de técnicas de admi-

nistração criteriosas, considerando a velocidade da infusão e a diluição da droga, tendo em vista os efeitos dose-dependentes comentados anteriormente nesse capítulo.

Hidratação

Seguramente, a hidratação adequada é uma manobra de prevenção que oferece algumas vantagens, sendo assim, deve-se à manutenção de um fluxo de diurese abundante, sendo que um fluxo em torno de 100ml/h é desejável⁴¹. A infusão de solução salina isotônica ou mesmo hipertônica pode também ser utilizada antes (até 12 horas) e depois (até 12 horas) da administração da cisplatina⁴².

Diuréticos

Estudos experimentais demonstraram que uma redução na concentração da platina urinária obtida pela administração de manitol foi capaz de prevenir a uremia e a elevação da creatinina plasmática determinadas pela cisplatina^{16,24}. Por outro lado, enquanto dados favorecem a utilização do manitol na prevenção da IRA pela cisplatina, há relatos conflitantes a respeito do uso do furosemida, de tal forma que não há até o momento dados convincentes a respeito do potencial efeito preventivo desse diurético nessa IRA^{16,19,44,45}.

Fator natriurético atrial

A grande maioria das manobras de prevenção da IRA pela cisplatina envolve a administração de um volume relativamente alto de líquidos que se por um lado representam uma forma de reduzir o índice de lesão pela droga, por outro, significam um fator limitante de prevenção em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca. Assim, no sentido de comprometer também esses e outros pacientes que necessitam da droga, mas que não podem ser submetidos à terapia preventiva baseada na hiper-hidratação ao mesmo tempo favorecer a elevação do fluxo urinário e excreção de sólidos urinários com o objetivo inclusive de melhorar a taxa de filtração glomerular, foi utilizado o peptídeo natriurético atrial (FNA).

Esta medida tem por base que o efeito protetor do manitol, do *Diabetes mellitus* ou da solução hipertônica, descrito em outros modelos animais, explica-se pela elevação na concentração do FNA circulante em todos esses modelos⁴⁶. Nesse sentido, numerosos estudos demonstram que a infusão de FNA em animais pode restaurar a função renal em diferentes modelos de IRA⁴⁷⁻⁵¹.

No que diz respeito à toxicidade pela cisplatina, estudos experimentais fundamentam essa hi-

pótese, uma vez que se observou melhora significativa nos parâmetros de função renal, com redução dos níveis séricos de uréia e creatinina após a administração de FNA em animais com IRA pela cisplatina, a semelhança do que foi demonstrado em estudos de hiper-hidratação como medida preventiva.

Sumariamente, o mecanismo de proteção pelo FNA na IRA pela cisplatina baseia-se na elevação da retirada de sódio, fluido e o próprio FNA para o ducto coletor da medula interna, que se caracteriza pela região de maior atividade desse peptídeo na vigência de necrose tubular aguda determinada pelo tratamento com cisplatina.

Bloqueadores hormonais

A utilização de bloqueador hormonal foi brevemente comentada no início desse capítulo, quando da descrição das alterações na hemodinâmica glomerular de animais tratados com cisplatina.

Nesse contexto, torna-se relevante discorrermos um pouco mais a respeito da aplicação de inibidores do PAF. O BN-52063, um inibidor do PAF, quando administrado concomitante ao tratamento com cisplatina em animais normais foi capaz de prevenir a IRA por este antineoplásico, abolindo as alterações deletérias na função renal global e hemodinâmica glomerular determinadas pela droga³⁵.

A participação do PAF nesse evento de mecanismo vasoconstritor foi demonstrada também por meio da utilização de outro antagonista do PAF, o BN-52021, que revelou eficácia na prevenção da lesão renal pela cisplatina, sem, contudo, interferir com o efeito antitumoral e antiproliferativo característicos da droga em células tumorais humanas em cultivo²⁷.

Também é sugerida a utilização de tiosulfato de sódio para pacientes que irão receber uma dose elevada de cisplatina, o que determinou redução na neurotoxicidade e na toxicidade gastrointestinal⁴¹.

IRA E OUTRAS DROGAS ANTINEOPLÁSICAS

CARBOPLATINA

A carboplatina (CPT) é um derivado da platina que referencialmente apresenta menor potencial nefrotóxico quando comparada à cisplatina, entretanto episódios de IRA também sido associados ao uso deste fármaco, porém com frequência reduzida.

As doses de CPT utilizadas para o tratamento quimioterápico são geralmente elevadas, diferen-

temente do observado para cisplatina, sendo que a lesão pela CPT determina dano renal com mecanismo dose-dependente.

Por outro lado, os relatos de lesão renal pela CPT sugerem que o efeito sinérgico do tratamento concomitante com outras drogas nefrotóxicas como a anfotericina B, agentes antimicrobianos e outras quimioterápicos acentuam o risco de instalação da IRA^{52,55}.

Em estudo clínico, entretanto, foi demonstrado episódio de IRA pelo tratamento isolado com carboplatina, tendo sido relacionada exclusivamente ao tempo de infusão da droga, que foi em apenas 6 horas, o que é considerado rápido se comparado à maioria dos regimes de infusão publicado que compreendem períodos múltiplos de 24 horas^{53,54,56-58}.

Embora se observe recuperação da lesão renal em adultos, a nefrotoxicidade ainda representa complicação séria desse tratamento quimioterápico^{53,54,59}.

METOTREXATO (MTX)

O metotrexato (MTx) é um antimetabólico utilizado como agente quimioterápico em muitas formas de leucemia e tumores de bexiga. Em altas doses, pode apresentar toxicidade renal, por deposição intratubular de seu metabólito 7-hidroxi-metotrexato⁶⁰.

A expansão de volume e a alcalinização de urina têm representando alternativas terapêuticas na profilaxia da IRA pelo MTx na medida em que podem reduzir a precipitação intratubular da droga e conseqüentemente a lesão renal de origem obstrutiva⁶¹.

Outros mecanismos de lesão, como os efeitos tubular (lesão/necrose em túbulo proximal) e vasoconstritor renal em arteríola aferente têm sido relatados⁶¹. À semelhança de outros agentes nefrotóxicos, a lesão renal por redução da filtração glomerular promove elevação do nível sérico da droga e acentua a toxicidade em outros órgãos. Além disso, a associação com agentes antiinflamatórios não-hormonais deve ser evitada.

CICLOFOSFAMIDA

Além dos efeitos mais comuns da ciclofosfamida como mielossupressão, náuseas, vômitos e cistite hemorrágica, este antineoplásico pode precipitar grave hiponatremia quando administrada em altas doses⁶². A redução na excreção de água é causada pelo efeito antidiurético distal da droga e não por liberação de água.

IFOSFAMIDA

A ifosfamida é um agente alquilante que, à semelhança da ciclofosfamida, pode causar cistite hemorrágica. Contudo, alterações na função tubular, como *Diabetes insipidus* nefrogênico, acidose tubular renal e necrose tubular aguda também já foram associados ao uso dessa droga⁶³. Entretanto, ainda não estão estabelecidos os mecanismos indutores desse efeito colateral, uma vez que a ifosfamida apresenta-se freqüentemente associada à ciclofosfamida em uso clínico, o que pode mascarar o efeito isolado da primeira. Acredita-se, porém, que seja um mecanismo dose-dependente, com toxicidade para doses acima de 6g/m².

MITOMICINA C

A dose cumulativa de mitomicina, em associação com 5-fluorouracil, tem sido relatada como uma situação que se assemelha com a síndrome hemoliticourêmica⁶⁴.

O curso da lesão renal pela mitomicina pode ser rápido, porém a evolução com manifestação de hemólise e uremia, de forma insidiosa, tem sido documentada. Outras lesões histológicas observadas correspondem ao depósito de fibrina e esclerose glomerular, com disfunção renal ocorrendo com incidência menor de 1% da população submetida ao tratamento com mitomicina C.

MISCELÂNEA

Outros agentes de uso clínico também têm sido relacionados com disfunção renal, porém com menor freqüência. Agentes como a carmustina e a estreptozotocina podem levar à piora lenta da função renal por nefrite tubulointersticial.

A mitramicina, um antibiótico, pode causar danos tubulares proximais e distais, enquanto a citosina arabinosídeo (antimetabólico) também está associada a episódios de nefrite tubulointersticial⁶¹.

SÍNDROME DE LISE TUMORAL

A síndrome de lise tumoral (SLT) está relacionada à necrose maciça de células neoplásicas e ocorre mais freqüentemente após o tratamento quimioterápico, podendo, mais raramente, estar também associada ao uso de: esteróides⁶⁵, preferencialmente a dexametasona⁶⁶, mesmo após dose única⁶⁷, tamoxifen⁶⁸, interferon recombinante⁶⁹, além do tratamento radioterápico⁷⁰.

Formalmente, a SLT só foi reconhecida por Cohen et al., em 1980, que relacionaram hiper-

calemia, hipocalcemia e hiperurecemia como os principais desarranjos metabólicos observados em um grupo de pacientes submetidos a tratamento quimioterápico⁷¹. Das alterações metabólicas que acompanham a síndrome de lise tumoral, o ácido úrico, o fosfato e outros metabólitos em níveis elevados têm sido implicados como causa de insuficiência renal aguda. A hiperuricemia é o achado mais comum entre os pacientes com diagnóstico de SLT e insuficiência renal aguda associada. De forma geral, a extensão da lesão tumoral e a presença prévia de insuficiência renal são fatores prognósticos para a instalação de lesão renal significativa na vigência da síndrome de lise tumoral⁷², sendo a hiperuricemia o achado clínico mais importante em pacientes com síndrome de lise tumoral que desenvolvem IRA. Por outro lado, hiperfosfatemia, xantínúria, infiltração do parênquima renal por células neoplásicas, obstrução ureteral, doenças vasculares, uso concomitante de drogas nefrotóxicas e depleção de volume intravascular também podem ser pontuados como outras causas de lesão renal na vigência da SLT⁷²⁻⁷⁵.

Dessa forma, o que se sabe é que a SLT apresenta ocorrência mais relevante entre pacientes com doenças malignas agressivas de crescimento rápido, entre essas as neoplasias linfóides como os linfomas de Burkitt^{71,76,77}, histiocítico difuso⁷⁸ e linfoblástico⁷⁹, outros linfomas não-Hodgkin^{79,80}, a leucemia linfoblástica aguda⁷⁸ e mais raramente os tumores sólidos.

Entretanto, a ocorrência espontânea dessa síndrome também foi relatada, tendo sido apresentados 8 casos em um grupo de 37 pacientes⁷¹. Assim, tendo em vista a alta incidência, a SLT representa uma das complicações mais sérias relacionadas ao tratamento oncológico, uma vez que também pode desencadear lesão renal, já previamente descrita como a causa de maior morbidade nessa população.

Dentre os episódios de insuficiência renal precipitados pela lise tumoral, sabe-se que a maioria é interpretada como totalmente reversível, entretanto um manuseio terapêutico agressivo com métodos dialíticos se faz necessário, no sentido de manter suporte vital enquanto o crescimento tumoral é controlado com a terapia citorredutiva adotada.

FISIOPATOLOGIA DA IRA POR HIPERURICEMIA NA SLT

O "clearance" de ácido úrico em humanos é de aproximadamente 10% da taxa total de filtração glomerular. O urato é quase que totalmente filtrado no glomérulo. Do urato filtrado, 95-99% é rea-

bsorvido pelo túbulo proximal; a secreção de ácido úrico, a maior fonte de ácido úrico excretado, ocorre do lado distal.

Na presença de hiperuricemia, a excreção de ácido úrico aumenta, podendo-se apresentar, entretanto, supranormal tanto em pacientes normouricêmicos como em hiperuricêmicos com malignidades linfóides^{81,82}. Neste contexto, a excreção de ácido úrico mostrou-se mais elevada em pacientes leucêmicos quando comparada a indivíduos normais, todos com os mesmos níveis plasmáticos de ácido úrico⁸². A produção exacerbada ou a secreção descontrolada do ácido úrico nesses pacientes pode exceder a capacidade excretora dos túbulos renais, levando à hiperuricemia. Os cristais de ácido úrico formam-se na presença de pH ácido, enquanto os cristais de urato monossódico e de urato monossódico mono-hidratado se formam em pH fisiológico⁸³. Assim, a alteração funcional primária que leva à uremia com oligúria, na nefropatia por urato, é a obstrução tubular intraluminal, podendo também a obstrução vascular contribuir para a redução da filtração.

Nos casos de obstrução, a alcalinização urinária, a hidratação adequada e a diurese estimulada podem ser empregadas como medidas para se elevar a solubilidade do ácido úrico e reduzir a precipitação de cristais intratubulares, sendo que, dentre estas medidas, a elevação do fluxo urinário tem-se revelado mais eficaz como forma preventiva para a lesão renal⁸⁴. Por outro lado, a utilização de drogas como o alopurinol, uma droga de amplo emprego na profilaxia e/ou tratamento da superprodução de urato, não tem-se revelado de grande importância na prevenção da IRA na SLT, uma vez que reduz o ácido úrico circulante à custa do aumento concomitante da hipoxantina e da xantina, precursores do ácido úrico, que são por sua vez menos solúveis na urina do que o ácido úrico, podendo a xantinúria ou nefropatia pela xantina também serem precipitadas pelo uso da droga⁸⁵⁻⁸⁷.

Além do ácido úrico, hiperfosfatemia é outra alteração metabólica observada na síndrome de lise tumoral, podendo ser considerada também fator etiológico na insuficiência renal⁸⁷⁻⁸⁹.

Por outro lado, a hipocalcemia pode acompanhar a hiperfosfatemia e, provavelmente, resultem em precipitação tecidual de fosfato de cálcio na vigência da SLT. A SLT é associada à redução da reabsorção de fosfato de túbulo proximal, de tal forma que os pacientes passam a elevar a excreção urinária de fosfato, o que aumenta o risco de nefrocalcinose ou obstrução tubular pela precipitação do fosfato de cálcio. Contudo, o tratamento da hipocalcemia, em casos de hiperfosfa-

temia grave, como a utilização de quelantes de fosfato (insulina e glicose), deve ser reservado aos pacientes sintomáticos, por não revelarem nenhum efeito preventivo significativo do ponto de vista da função renal^{84,90}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EINHORN JH: Testicular cancer as a model for a curable neoplasm. *Cancer Res* 41:3275-3280, 1981.
2. ROSENBERG B, CAMP L, GRIMLEY EB, THOMSON AJ: The inhibition of growth of cell division in *Escherichia coli* by different ionic species of platinum (IV) complexes. *J Biol Chem* 242:1347-1352, 1965.
3. ROSENBERG B, van CAMP L, KRIGAS N: Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature (London)* 205:698-699, 1965.
4. KOVACH JS, MOERTELL CG, SCHUTT AJ, RUTMEIER RG, HAHN RG: Phase II study of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) in advanced carcinoma of the are bowel. *Cancer Chemother Rep*. 57:367-359, 1973.
5. MADIAS NE, HARRINGTON JT: Platinum nephrotoxicity. *Am J Med* 65:307-314, 1978.
6. LEONARD BJ, ECCLESTON E, JONES P, TODD P, WALPOLE A: Antileukaemic and nephrotoxic properties of platinum compounds. *Nature (London)* 234:43-45, 1971.
7. SCHAEPI U, HEYMAN IA, FLEISSCHMAN RW, ROSENKRANTZ H, ILIEVSKI V, PHELAN R, COONEY, DAVIS RD: Cis-dichlorodiammine platinum (II) (NSC-119875): preclinical toxicologic evaluation of intravenous injection in dogs, monkeys and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 25:230-241, 1973.
8. VOGL SE, ZARVINOS T, KAPLAN BH: Toxicology of cis-diammine dichloroplatinum II given in a two-hour outpatient regimen of diuresis and hydration. *Cancer* 45:11-15, 1980.
9. WARD JM, FAUVIE KA: The nephrotoxic effects of cis-diamminedichloroplatinum (II) (NSC-119875) in male F344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 38:535-547, 1976.
10. LITTERST CL, LeROY AF, GUARINO AM: Disposition and distribution of platinum following parenteral administration of cis-dichlorodiammineplatinum (II) to animals. *Cancer Chemother Rep* 63:1485-1492, 1979.
11. DVITIKOVIK E, SPAULDING J, BETHUNE V, MARTIN J, WHITMORE WF: Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum (NSC-119875): Therapeutic index in animal model. *Cancer* 39:1357-1361, 1977.
12. LIPPMAN AJ, NELSON C, NELSON L, KRAKOFF IH: Clinical traits of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875). *Cancer Chemother Rep* 57:191-200, 1973.
13. TALLEY RW, O'BRYAN RM, GUTTERMAN JU, BROWNLES RW, McCREDIE KB: Clinical evaluation of toxic effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) Phase I clinical study. *Cancer Chemother Rep* 57:465-571, 1973.
14. KRAKOFF IH: Nephrotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinum. *Cancer Treat Rep* 63:1523-1525 1979.
15. STARK JJ, HOWELL SB: Nephrotoxicity of cis-platinum dichlorodiammine. *Clin Pharmacol Ther* 23:461-466, 1978.
16. PERA Jr MF, ZOOK BC, HARDER HC: Effects of mannitol or furosemide diuresis on the nephrotoxicity and physiological disposition of cis-dichlorodiammineplatinum-(II) in rats. *Cancer Res* 39:1269-1278, 1979.
17. GONZALEZ-VITALI JC, HALES DM, CVITKOVIC E, STERNBERG SS: The renal pathology in clinical trials of cis-platinum (II) diamminedichloride. *Cancer* 39:1362-1371, 1977.
18. DOBYAN DC, LEVI J, JACOBS C, KOSEK J, WEINER MW: Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity. II. Morphologic observations. *J Pharmacol Exp Ther* 213:551-556, 1980.

19. WARD JM, YOUNG DM, FAUVIE KA, WOLPERT MK, DAVIS R, GUARINO AM: Comparative nephrotoxicity of platinum cancer chemotherapeutic agents. *Cancer Treat Rep* 60:1675, 1976.
20. WARD JM, GRABIN ME, LEROY AF, YOUNG DM: Modification of the renal toxicity of cis-diamminedichlorodiamine (II) with furosemide in male F344 rats. *Cancer Treat Rep* 61:375, 1977.
21. SAFIRSTEIN R, MILLER P, DIKMAN S, LYMAN N, SHAPIRO C: Cisplatin-nephrotoxicity in rats: defect in papillary hypertonicity. *Am J Physiol* 10:F175-F185, 1981.
22. DAUGAARD G: Cisplatin nephrotoxicity: experimental and clinical studies. *Dan Med Bull* 37:1-12, 1990.
23. CLIFTON GG, PEARCE C, O'NEIL WM, WALLIN JD: Early polyuria in the rat following single-dose cis-dichlorodiammineplatinum (II). *J Lab Clin Med* 100(5):659-670, 1982.
24. GORDON JA, PETERSON LN, ANDERSON, RJ: Water metabolism of cisplatin in the rat. *Am J Physiol* 243:F43-F43, 1982.
25. PADFIELD PL, PARK SJ, MORTON JJ, BRAIDWOOD AE: Plasma levels of antidiuretic hormone in patients receiving prolonged lithium therapy. *Br J Psychiatry* 130:144-147, 1977.
26. MILLER PD, DUBOVSKY SL, McDONALD KM, KATZ FH, ROBERTSON GL, SCHRIER RW: Central, renal and adrenal effects of lithium in man. *Am J Med* 66:797-803, 1979.
27. PIROTZKY E, UILMARD C, SEDOTI C, IVANOW F, PRINCIPE P, BRAQUET P: Platelet activating antagonist, BN-552021 protects against cis-diamminedichloroplatinum nephrotoxicity in the rat. *Ren Fail* 12(3):171-176, 1990.
28. JENNER FA, MACNEIL S: The effects of lithium ions on the antidiuretic action of vasopressin in the rat. *Br J Pharmacol* 55:527-534, 1975.
29. SOLEZ KE, KRAMER EC, FOX JA, HEPTINSTALL RH: Medullary plasma flow and intravascular leukocyte accumulation in acute renal failure. *Kidney Int* 6:24-37, 1974.
30. ANDERSON RJ, BERL T, McDONALD KM, SCHRIER RW: Evidence for an in vivo antagonism between vasopressin and prostaglandins in the mammalian kidney. *J Clin Invest* 56:420-426, 1975.
31. BERL T, RAZA WH, HORWITZ J, CZACZKES W: Prostaglandin synthesis inhibition and the action of vasopressin: studies in the man and in the rat. *Am J Physiol* 232:F529-F537, 1977.
32. LUM GM, AISENBREY GA, DUNN MJ, BERL T, SCHRIER RW, McDONALD KM: In vivo effect of indoimethacin to potentiate the renal medullary cyclic AMP response to vasopressin. *J Clin Invest* 59:8-13, 1977.
33. WHINNERY MA, KUNAU RT: Effect of potassium deficiency on papillary plasma flow in the rat. *Am J Physiol* 237:F226-F231, 1979.
34. SCHILSKY RL, ANDERSON T: Hypomagnesemia and renal wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med* 90:929-931, 1979.
35. SANTOS OFF, BOIM MA, BARROS EJG, SCHOR N: Role of platelet activating actor in gentamicin and cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int* 40:742-747, 1991.
36. Van den BERG EK, BRAZY PC, DENNIS VW: Cisplatin induced alterations in transcellular an paracellular permeability of the frog skin (abstract). *Clin Res* 28:463A, 1980.
37. OKEN DEG, DIBONA GF, McDONALD FD: Micropuncture studies of the recovery phase of myohemoglobinuric acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 49:730-737, 1970.
38. SCHLONDORFF D, NEUWIRTH R: Platelet-activating factor and kidney. *Am J Physiol* 251:F1-F11, 1986.
39. VEMULAPALLI S, CHIU PJS, BARNETT A: Cardiovascular and renal action of platelet-activating factor in anesthetized dogs. *Hypertension* 6:489-493, 1984.
40. CHOPRA S, KAUFMAN JS, JONES TW, HONG WK, GEHR MK, HAMBURGER RJ, FLAMENBAUM W, TRUMP BF: Cis-diamminedichloroplatinum-induced acute renal failure in the rat. *Kidney Int* 21:54-64, 1982.
41. KIM S, HOWELL SB, McELAY E: Dose intensification of cisplatin chemotherapy through biweekly administration. *Ann Oncol* 4:221-227, 1993.
42. OZOLS RF, CARDEN BJ, JACOB J: High dose cisplatin in hypertonic saline. *Ann Intern Med* 100:19-24, 1984.
43. GORDON JA, GATTONE VH: Mitochondrial alterations in cisplatin induced acute renal failure. *Am J Physiol* 250:F991-F998, 1986.
44. LEHANE D, WINSTON A, GRAY R, DASKAL Y: The effect of diuretic pretreatment on clinical, morphological and ultrastructural cis-platinum induced nephrotoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1393-1399, 1979.
45. McMURPHY RJ, MITCHEL JR: Renal and hepatic necrosis after metabolic alteration of 2-substituted furans and thiophenes including furosemide and cephaloridine. *Toxicol Appl Pharmacol* 2:285-300, 1977.
46. SCOTT LA, MADAN E, VALENTONIC MA: Attenuation of cisplatin nephrotoxicity by streptozotocin-induced diabetes. *Fundam Appl Toxicol* 12:530-539, 1989.
47. AKABANE S, IMANISHI M, MATSUSHIMA Y, KAWAMURA M, KURAMOCHI M, ITO K, OMAE T: Renal actions of atrial peptide on the posts ischemic kidney. *Can J Physiol Pharmacol* 66:601-607, 1988.
48. CAPASSO G, ROSATI C, CIANI F, GIORDANO DR, RUSSO F, DESANTO NG: The beneficial effect of atrial natriuretic peptide on cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Hypertens* 3:204-210, 1990.
49. POLLOCK DM, HOEST M, OPGENORTH TJ: Effect of the ANF analog A 68828 in cisplatin-induced acute renal failure. *J Pharmacol Exp Ther* 257(3):1179-1183, 1991.
50. ORMOND PM, BASINGER MA, JONES MM, HANDE KR: Association between increased atrial natriuretic peptide (ANP) and reduced cisplatin nephrotoxicity in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 262:246-251, 1992.
51. KURNIK BRC, WRISBERG LS, ASKENASE AO, KURNIK OB: Mannitol stimulates atrial natriuretic peptide release in humans. *Am J Kidney Dis* 17:62-65, 1991.
52. GORE ME, CALVERT AH, SMITH IE: High dose carboplatin in the treatment of lung cancer and mesothelioma: a phase I dose escalation study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 23:1391-1397, 1987.
53. SHEA TC, MASON JR, STORNILO AM, NEWTON B, BRESLIN M, MULLEN M, WARD DM, MILLER L, CHRISTIAN M, TEATLE R: Sequential cycles of high-dose carboplatin administered with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and repeated infusions of autologous peripheral-blood progenitor cells: a novel and effective method for delivering multiple courses of dose intensive therapy. *J Clin Oncol* 10:464-473, 1992.
54. ELIAS A, AYASHI LJ, EDER JP, WHEELER C, DEARY J, WEISSMAN L: A phase I study of high-dose autologous bone marrow support. *J Clin Oncol* 9:320-327, 1991.
55. DERAY G, BEN-OTHTMAN T, BRILLET G, BAUMELOU B, GABARRE J, BAUMELOU A: Carboplatin-induced acute renal failure. *Am J Nephrol* 10:431-432, 1990.
56. FIELDS KK, ELFENBBEIN GJ, PERKINS JB, HIEMENZ JW, JANSSEN WE, ZORSKY PE: Two novel high-dose treatment regimens for metastatic breast cancer-ifosfamide, carboplatin, plus etoposide and mitoxantrone plus thiotepa: outcomes and toxicities. *Semin Oncol* 20:59-66, 1993.
57. BURDACH S, JÜRGENS H, PETERS C, NÜRNBERGER W, MAUZ-KÖRHOLZ C, KÖRHOLZ D: Myeloablative radiotherapy and hematopoietic stem-cell rescue in poor prognostic Ewings's sarcoma. *J Clin Oncol* 11:1482-1488, 1993.
58. VOGLER WR, HARRINGTON DP, WINTON EF, LAZARUS HM, BENNETT JM, CASSILETH PA: Phase II clinical trial of carboplatin in relapsed and refractory leukemia. *Leukemia* 6:1072-1075, 1992.

59. McDONALD BR, KIRMANI S, VASQUEZ M, MEHTA RL: Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal carboplatin: a report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 90:386-391, 1991.
60. JACOB AS, STOLLER RG, CHABNER BA: 7-hydroxymethotrexate as a urinary metabolite in human subjects and rhesus monkey receiving highdose methotrexate. *J Clin Invest* 57:534-538, 1976.
61. ABELSON HJ, GERNICK MB: Renal failure induced by cancer chemotherapy, in: *Cancer and the Kidney*, edited by Rieselbach RE, Gernick MB, Philadelphia, Lea & Febiger, 1982, pp 769-813.
62. DEFRONZO RA, CALVIN OM, BRAINE H: Cyclophosphamide and kidney. *Cancer* 33:483-491, 1974.
63. ELIAS AD, EDER SP, SHEA J: High dose 7 ifosfamide with mesna protection: a phase I study. *J Clin Oncol* 8:170-178, 1990.
64. HANNA WTH, KRANN S, REGESTER RF, MURPHY WM: Renal disease after mitomycin C therapy. *Cancer* 48:2583-2588, 1981.
65. SPARARA J, RAMIREZ M, WINNIK PH: Increasing recognition of corticosteroid induced tumor lysis syndrome in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 65:1072-1073, 1990.
66. DHRINGA K, MEWCOM SR: Acute tumor lysis syndrome in non-Hodgkin induced by dexamethasone. *Am J Hematol* 29:115-116, 1988.
67. LOOSVELT OJ, SHOULTEN HC, GAILLARD CA, BLIJHAM GH: Acute tumor lysis syndrome in a patient with acute lymphoblastic leukemia after a single dose of prednisone. *Br J Hematol* 77:122-123, 1991.
68. CECH P, BLOCK JB, CONE LA, STONE R: Tumor lysis syndrome after tamoxifen flare (letter). *N Engl J Med* 315:263-264, 1986.
69. FER MF, BOTTINO GC, SHERWIN AS: Atypical tumor lysis syndrome in a patient with T-cell lymphoma treated with recombinant leukocyte interferon. *Am J Med* 77:953-956, 1984.
70. FLEMING DR, HENSLER-DOWNEY PJ, COFFEY CW: Radiation-induced acute tumor lysis syndrome in the bone marrow transplant setting. *Bone Marrow Transplant* 8:235-236, 1991.
71. COHEN LF, BALOW JE, MAGRATH IT, POPLAK DG, ZIEGER JL: Acute tumor lysis syndrome a review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med* 68:486-491, 1980.
72. JONES DP, STAPLETON FB, KALWINSKY D, MCKAY CP, KELLIE SJ, PUI CH: Renal dysfunction and hyperuricemia at presentation and relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 18:283-286, 1990.
73. KJESLLSTRAND CM, CAMPBELL DC, van HARTZCH B, BUSELMIER J: Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med* 133:349-359, 1974.
74. VOGELZANG NJ, NELIMARK RA, NATL KA: Tumor lysis syndrome after induction chemotherapy of small-cell bronchogenic carcinoma. *JAMA* 249:513-514, 1983.
75. SILVERSMAN P, DISTELHORST C: Metabolic emergencies in clinical oncology. *Semin Oncol* 16:504-505, 1989.
76. BRERETON HD, ANDERSON T, JOHNSON RE, SCHEIN PS: Hyperphosphatemia and hypocalcemia in Burkitt's lymphoma. *Arch Intern Med* 135:307-309, 1975.
77. ARSENEAU JC, CANELLOS GP, BANKS PM: American Burkitt's lymphoma: a clinicopathologic study of 30 cases. Clinical factors relating to prolonged survival. *Am J Med* 58:314-321, 1975.
78. ZUSMAN J, BROWN DM, NESBIT ME: Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia and hypocalcemia in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 289:1335-1340, 1973.
79. TSOKOS GC, BALOW JE, SPIEGEL RJ, MAGRATH IT: Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphoma. *Medicine (Baltimore)* 60:218-229, 1981.
80. GRITTENDEN DR, ACKERMAN GL: Hyperuricemia acute renal failure in disseminated carcinoma. *Arch Intern Med* 137:97-99, 1977.
81. RIESELBACH RE, BENDEL CJ, COTLOVE E, FREI E, FREIRICH EJ: Uric acid excretion and renal function in the acute hyperuricemia of leukemia pathogenesis and therapy of uric acid nephropathy. *Am J Med* 37:872-884, 1964.
82. MIR MA: Renal excretion of uric acid and its relation to relapse and remission in acute myeloid leukaemia. *Nephron* 19:69-80, 1977.
83. ULTMANN JE: Hyperuricemia in disseminated neoplastic disease other than lymphomas and leukemias. *Cancer* 15:122-129, 1962.
84. JONES DP, MAHMOUD H, CHESNEY RW: Tumor lysis syndrome pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol* 9:206-212, 1995.
85. SIMMONDS AH, CAMERON JS, MORRIS GS, DAVIS PM: Allopurinol in renal failure and the tumor lysis syndrome. *Clin Chim Acta* 160:189-185, 1985.
86. O'CONNOR N, PRINTICE H, HOFFBRAND A: Prevention of urate nephropathy in the tumor lysis syndrome. *Clin Lab Haematol* 11:97-100, 1989.
87. KAPLAN BS, HERBER D, MORELL R-E: Acute renal failure induced by hyperphosphatemia in acute lymphoblastic leukemia. *Can Med Assoc J* 124:429-431, 1981.
88. ALLON M, LLACH F: Hyperphosphatemia, hypocalcemia and renal failure in a patient with acute leukemia. *Am J Kidney Dis* 11:442-445, 1988.
89. MONBALLYU J, ZACHEE P, VERBERCKMOES R, BOOGAERTS MA: Transient acute renal failure due to tumor-lysis-induced severe phosphate load in a patient with Burkitt's lymphoma. *Clin Nephrol* 22:47-50, 1984.
90. HEBERT LA, LEMANN J, PETERSON JR, LENNON E: Studies of the mechanism by which phosphate infusion lowers serum calcium concentration. *J Clin Invest* 25:1886-1894, 1966.

DIETA HIPOPROTÉICA E PROGRESSÃO DAS NEFROPATIAS

Pasqual Barretti
Vitor Augusto Soares



INTRODUÇÃO

Desde o início do presente século, inúmeros dados sugerem que o curso progressivo da lesão renal possa ser profundamente influenciado pela variação do teor protéico da dieta. Addis¹ mostrou que, em ratos submetidos à ablação de massa renal, a ingestão de dietas hipoprotéicas reduziu significativamente a proteinúria e a freqüência de esclerose glomerular (EG), enquanto dietas hiperprotéicas aceleraram o desenvolvimento dessas alterações. Resultados semelhantes foram obtidos por Farr e Smadel² na nefrite nefrotóxica, modelo imunológico de lesão glomerular. Essas observações foram confirmadas nas duas últimas décadas pela demonstração do efeito protetor da dieta hipoprotéica (DHP) sobre a evolução da função renal e das alterações morfológicas, em todos os modelos experimentais nos quais esse regime foi testado³⁻⁶.

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar os efeitos da restrição protéica da dieta na progressão das lesões renais, não existindo, entretanto, consenso a esse respeito. Nas nefropatias humanas, a importância do teor protéico da dieta é tema ainda controverso. Estudos clínicos iniciais mostraram que a DHP diminuiu o ritmo de progressão da doença renal⁷⁻⁹. Entretanto, os resultados do principal estudo prospectivo e randomizado revelaram que, nas doenças humanas, a DHP não influencia a progressão da insuficiência renal crônica (IRC)¹⁰. A revisão e análise crítica dos possíveis mecanismos de ação da DHP, bem como da sua aplicação clínica na progressão das nefropatias, são os objetivos deste capítulo.

POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO DA DIETA HIPOPROTÉICA NA PROGRESSÃO DAS NEFROPATIAS

Estudos nos modelo de ablação de massa renal e *Diabetes mellitus* induzido por estreptozotocina, realizados pelo grupo liderado pelo Dr. Barry Brenner, constataram vasodilatação e queda da resistência arteriolar (RA), particularmente da arteriola aferente, com conseqüentes elevação do fluxo sanguíneo do capilar glomerular (QA) e da pressão hidrostática do capilar glomerular (PCG)¹¹⁻¹². O mesmo grupo de pesquisadores mostrou que essas alterações guardavam estreita correlação com o desenvolvimento de EG e que o uso da DHP promovia aumento da RA, com queda de QA e de PCG para níveis semelhantes aos valores normais¹³. Estas modificações da resposta hemodinâmica glomerular associaram-se à diminuição da proteinúria e da gravidade das lesões histológicas, sugerindo serem o hiperfluxo e a hipertensão intraglomerular fenômenos responsáveis pelo desenvolvimento de EG¹³. Essa hipótese foi posteriormente reformulada pela observação de que o efeito protetor da DHP se faz por meio da redução seletiva da PCG^{4,14}.

Também em outros modelos experimentais em que se observa hipertensão glomerular pôde-se constatar que a DHP atenuou a progressão da lesão renal^{7,15}, o que reforçou a hipótese de que a diminuição da PCG fosse o mecanismo pelo qual a restrição protéica atuasse benéficamente. No entanto, dissociação entre os efeitos do teor protéico da dieta sobre a hemodinâmica glomerular e o desenvolvimento de EG foi diversas vezes des-

crita. No modelo de ablação de massa renal em ratos, houve maior frequência de EG nos animais ingerindo dieta hiperprotéica, comparativamente àqueles recebendo dieta normoprotéica, sem, no entanto, ocorrerem diferenças na PCG¹⁶. Trabalhos realizados no modelo de nefropatia induzida por adriamicina (ADR) mostraram que a DHP determina atenuação da proteinúria e das lesões histológicas¹⁷⁻²⁰, efeitos não observados com a utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina I (IECA)²¹⁻²³, drogas que sabidamente diminuem a PCG. Esses achados sugerem que o efeito benéfico da DHP possa ser decorrente de outros mecanismos, além de sua ação hemodinâmica.

O comprometimento tubulointersticial, observado comumente nas glomerulopatias, tem sido considerado como secundário às lesões glomerulares; porém, vários autores têm proposto que o envolvimento tubulointersticial é fator de progressão das glomerulopatias²⁴⁻²⁶. O efeito benéfico exercido pela DHP poderia ser explicado por ação sobre as lesões tubulointersticiais. No modelo de ablação renal, Keener et al.²⁷ observaram que a DHP reduziu a proteinúria e a intensidade das lesões tubulointersticiais sem alterar a evolução das lesões glomerulares.

A deposição tubulointersticial de fosfato de cálcio, o hipermetabolismo tubular e a ação lesiva da proteinúria são mecanismos propostos para explicar a gênese das alterações tubulointersticiais.

A calcificação tubulointersticial é fenômeno comumente observado no estágio final de diferentes doenças renais²⁸. A restrição isolada de fósforo associou-se a aumento da sobrevivência e à redução da intensidade da proteinúria e das lesões morfológicas nos modelos de ablação renal²⁹ e nefrite nefrotóxica³⁰. Já que a diminuição da quantidade de proteína da dieta determina redução do teor de fósforo, em virtude de serem comuns as fontes desses dois nutrientes, foi considerada a possibilidade de que o efeito protetor da DHP decorresse da menor ingestão de fósforo³¹. Trabalhos posteriores no modelo de ablação renal³² e nefropatia por ADR²⁰, nos quais o teor de fósforo de dietas com diferentes conteúdos protéicos foi corrigido de modo a ser semelhante nos vários grupos estudados, mostraram que a ação protetora da DHP opera de forma independente da quantidade de fósforo ingerida.

A possibilidade de que a sobrecarga de trabalho tubular seja responsável pelo desenvolvimento de lesões tubulointersticiais foi inicialmente levantada por Addis¹ em 1948, no modelo de ablação de massa renal. Esse autor propôs que a diminuição do número de néfrons determinaria sobrecarga aos néfrons remanescentes, no sentido da

maior absorção tubular da carga filtrada de uréia, com conseqüente lesão tubular, a qual poderia ser prevenida pela redução do conteúdo protéico da dieta, o que, por sua vez, diminuiria a FG e conseqüentemente a taxa de filtração da uréia. Schrier et al.²⁶ propuseram que, nos estados de redução de massa renal, ocorreria aumento do consumo energético tubular, necessário para o transporte e absorção da maior carga filtrada de sódio por néfron, conseqüente à elevação da filtração glomerular (FG) por néfron isolado. Com o incremento do gasto energético, haveria déficit de oxigenação na célula tubular, o que daria origem à formação de radicais livres do oxigênio, com peroxidação lipídica das membranas celulares e morte celular, o que justificaria o comprometimento tubulointersticial. De modo semelhante ao proposto por Addis, a DHP poderia agir através da redução da filtração glomerular por néfron isolado com conseqüente diminuição da carga filtrada de sódio.

A importância da intensidade da proteinúria como fator prognóstico nas glomerulopatias humanas é um dado universalmente aceito. Stenvinkel et al.³³, estudando 108 pacientes, mostraram que o nível de proteinúria correlacionou-se positivamente com a velocidade de deterioração da FG, independentemente da causa básica da nefropatia (glomerulopatias, rins policísticos ou nefrite tubulointersticial), sugerindo ser a proteinúria *per se* fator de progressão da lesão renal. Algumas evidências sugerem que a proteinúria possa ser desencadeante ou agravante de lesões tubulointersticiais. Bertani et al.²⁵ propuseram que, na nefropatia por ADR, a EG fosse conseqüência das lesões tubulointersticiais provocadas a partir da precipitação de proteínas no túbulo distal.

Estudos *in vivo* e *in vitro* apontam para a possibilidade de que a proteinúria possa diretamente desencadear ou agravar lesões tubulointersticiais, independentemente de sua precipitação intraluminal. Na nefropatia por puomicina, a intensidade das lesões tubulointersticiais correlaciona-se diretamente com o grau de proteinúria, em fases precoces da doença³⁴. No mesmo modelo, a redução da proteinúria pela DHP associou-se a menor intensidade das lesões tubulointersticiais agudas³⁵. Células do túbulo proximal em cultura, expostas à sobrecarga de albumina, aumentam a expressão do RNA mensageiro (RNAm) para uma proteína com propriedades quimiotáticas para monócitos, macrófagos e linfócitos T³⁶, assim como a expressão da integrina $\alpha_v\beta_5$ ³⁷ e da geração de endotelina-1³⁸. Estas moléculas podem potencialmente atuar como mediadores da lesão tubulointersticial.

Independentemente do mecanismo, se a proteinúria participa do desenvolvimento das lesões tubulointersticiais e estas, da gênese da EG, a intensa redução da carga filtrada de proteínas, que habitualmente se observa como efeito da restrição do conteúdo protéico da dieta, poderia explicar seus efeitos benéficos. Resultados de estudos realizados na nefropatia por ADR argumentam contra essa hipótese. Okuda et al.³⁹ mostraram que a gravidade das lesões tubulointersticiais e glomerulares foi semelhante em ratos analbuminêmicos inoculados com ADR, em comparação aos ratos normoalbuminêmicos, apesar de os últimos apresentarem níveis de proteinúria muitas vezes superiores. Soares e Viero⁴⁰ observaram que a redução do volume urinário, induzida por restrição hídrica, determinou queda da proteinúria, sem, no entanto, alterar a intensidade das lesões histológicas encontradas nesse modelo. Deste modo, os efeitos da DHP sobre a evolução das lesões podem não ser decorrentes de sua ação anti-proteinúrica. Porém, os efeitos da restrição protéica e conseqüente diminuição da permeabilidade da membrana basal glomerular sobre as lesões tubulointersticiais através de outros mecanismos não podem ser afastados.

A hipertrofia glomerular é fenômeno habitualmente observado no curso da nefropatia do *Diabetes mellitus* experimental⁴¹ e da ablação de massa renal¹, tendo sido, a princípio considerada secundária às alterações hemodinâmicas intraglomerulares^{42,43}. Diferentes evidências, entretanto, suportam a possibilidade de que a hipertrofia seja o mecanismo independente das alterações hemodinâmicas e que favoreça a progressão das nefropatias. Na nefropatia por ADR, a superimposição de nefrectomia unilateral determinou aumento do volume glomerular e da percentagem de EG, sem elevar a PCG⁴⁴. Na ablação de massa renal, estudo no qual se realizaram micropunções seriadas nos mesmos néfrons mostrou que a EG se correlacionou com a área glomerular e não com a PCG⁴⁵.

São pouco claros os mecanismos pelos quais a hipertrofia glomerular poderia participar da progressão das lesões renais. Rennke⁴⁶ propôs que a diminuição relativa da densidade dos podócitos, na vigência de hipertrofia do glomérulo, levaria à ocorrência de áreas, na membrana basal glomerular, com maior convecção de macromoléculas e acúmulo de proteínas de maior tamanho no espaço subendotelial, o qual seria responsável pelo desenvolvimento de EG. Por outro lado, tomando-se por base a lei de Laplace, segundo a qual a tensão exercida em um determinado ponto de uma esfera é diretamente proporcional ao seu raio, tem sido proposto que a hipertrofia glome-

ular poderia ser determinante de elevação da tensão na parede do capilar do capilar glomerular e, desta forma, participar do desenvolvimento da EG pela via hemodinâmica^{47,48}. Na ablação de massa renal em ratos, o tamanho glomerular correlacionou-se positivamente com o teor protéico da dieta⁴⁹, sendo possível que, independentemente do mecanismo envolvido, a DHP exerça ações benéficas na evolução das doenças renais através do bloqueio da hipertrofia glomerular.

Proliferação de células mesangiais, hipertrofia glomerular, expansão de matriz extracelular, infiltração glomerular e intersticial por células inflamatórias e fibrose intersticial são achados comuns às nefropatias progressivas⁵⁰. Evidências recentes sugerem que essas alterações sejam secundárias à ação de mediadores (autacóides), originados em células renais residentes e infiltrantes ou produzidos a distância, destacando-se entre eles: citocinas, como as interleucinas (IL), o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), o fator transformante do crescimento- β (TGF- β) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF); lípides bioativos, como o fator ativador de plaquetas (PAF) e eicosanóides; peptídeos vasoativos como a angiotensina II e outros, como o hormônio de crescimento (GH), o fator de crescimento insulina-símile I (IGF-I), o óxido nítrico e os radicais livres do oxigênio (RLO).

Esses fatores agem de forma autócrina, parácrina ou endócrina e em condições normais participam da manutenção da homeostasia tecidual, atuando na regulação do tônus da microcirculação, da resposta inflamatória aguda à agressão e da modulação do crescimento, proliferação celular e síntese de componentes da matriz extracelular⁵¹.

A agressão celular provoca ruptura desse equilíbrio, com intensa liberação de mediadores nos tecidos, desencadeando inicialmente aumento do número de células residentes e infiltrantes, proteinúria, crescimento celular e alterações hemodinâmicas, tais como contração arteriolar eferente e dilatação aferente, que resulta em aumento da PCG⁵¹.

A evolução da nefropatia se caracteriza por manutenção da proteinúria e das alterações hemodinâmicas intraglomerulares, ao lado de aumento da produção de matriz extracelular particularmente por células mesangiais e fibroblastos intersticiais^{20,50}.

Estudos em culturas de células e em nefropatias experimentais tornaram possível o reconhecimento de mediadores que atuam principalmente em eventos da fase aguda e aqueles que desempenham papel na progressão das diversas formas de lesão para a cronicidade.

A partir de agressões de natureza imunológica, tóxica, metabólica, hemodinâmica e outras,

ocorre aumento da síntese e liberação de diferentes autácidos pelas células renais. Esses produtos participam da gênese de eventos característicos da fase aguda das nefropatias, como quimiotaxia para leucócitos, que pode ser induzida por interleucinas⁵², TNF- α ⁵³ e PAF⁵⁰; vasoconstrição e queda da filtração glomerular (FG), como determinado pela ação do tromboxano⁵⁴, PGF $_2\alpha$ ⁵⁴ e PAF⁵⁰; vasodilatação induzida por PGE $_2$ e PGI $_2$ ⁵⁴; citotoxicidade decorrente da ação de RLO⁵⁵ e agregação plaquetária estimulada por PAF e tromboxano⁵⁰. Células inflamatórias infiltrantes e plaquetas são nova fonte de produção de citoquinas, eicosanóides, PAF e RLO, amplificando o quadro agudo^{50,51}.

Além dessas ações, os autácidos liberados a partir da agressão celular inicial induzem a produção de outros autácidos, como a renina, que tem sua produção estimulada por prostaglandinas^{54,56}, e o óxido nítrico (ON), cuja síntese é induzida por IL-1 e TNF- α ⁵⁷. A renina dará origem à angiotensina I e esta à angiotensina II⁵⁸ que, além de promover vasoconstrição e contração mesangial, parece participar de fenômenos relacionados à progressão da lesão renal, como hipertrofia celular e expansão de matriz extracelular^{59,60}. O ON, por sua vez, determina vasodilatação, que se contrapõe à ação de agentes vasoconstritores, podendo também exercer ações citotóxicas⁵⁷.

A proliferação de células mesangiais e de fibroblastos tem sido atribuída a fatores como o PDGF⁵¹ e IL-6⁵¹, enquanto a hipertrofia glomerular parece depender de mediadores como a angiotensina II⁵⁹, GH⁶¹ e TGF- β ⁶².

O TGF- β tem papel bem estabelecido no aumento da síntese de matriz extracelular, tanto por células mesangiais como por fibroblastos^{62,63}. A angiotensina II estimula *in vitro* a síntese de componentes da matriz extracelular por células mesangiais e fibroblastos do interstício renal⁵⁹. A produção de TGF- β , PDGF e IL-6 é estimulada pela angiotensina II⁵⁹, sendo possível que seus efeitos decorram da ação desses mediadores. Aumento da produção de componentes da matriz extracelular é também observado pela ação do tromboxano-A $_2$ (TxA $_2$)⁶⁴.

A restrição do conteúdo protéico da dieta promove atenuação das alterações observadas na fase aguda da lesão renal, tais como proteinúria, infiltração celular, hipertensão intracapilar e hipertrofia glomerular, bem como determina diminuição da frequência e intensidade da EG e fibrose intersticial^{5,6,15,20}.

Resultados de diferentes estudos suportam a possibilidade de que a DHP atue benéficamente sobre a doença renal, bloqueando a produção tanto de autácidos que atuam na indução, como da-

queles que promovem a progressão das nefropatias.

Na nefropatia por ADR, Gomez-Chiarri et al.⁶⁵ observaram em glomérulos diminuição da expressão de TNF- α em animais recebendo DHP, o que se associou à redução da proteinúria e das lesões em podócitos, vistas na fase aguda.

No mesmo modelo, a restrição protéica determinou queda da atividade da xantina-oxidase, enzima implicada na gênese de RLO, ao lado de diminuição da proteinúria, efeito possivelmente conseqüente à inibição da atividade citotóxica dos RLO sobre podócitos⁶⁶.

Don et al.⁶⁷ observaram que a DHP diminuiu agudamente a produção de PGE $_2$, PGF $_2\alpha$ e TxB $_2$, quando comparada à dieta hiperprotéica, em três modelos de nefropatia, a saber: nefrite passiva de Heymann, ablação renal e *Diabetes mellitus* induzido por estreptozotocina, bem como em ratos normais. Glomérulos, obtidos de ratos normais em dieta hiperprotéica, produzem quantidades aumentadas de eicosanóides associadamente à maior atividade das enzimas fosfolipase A $_2$ e ciclooxigenase⁶⁸.

Em seres humanos adultos e normais, a infusão de arginina, glucagon ou a sobrecarga protéica determinam aumento do fluxo sanguíneo renal (FSR), da FG e queda da resistência vascular, efeitos que podem ser bloqueados pelo tratamento prévio com inibidores da ciclooxigenase⁶⁹. Dessa forma é provável que a ação vasodilatadora da dieta hiperprotéica seja mediada por prostaglandinas.

A síntese e a liberação de renina são influenciadas pelo teor protéico da dieta. Em comparação à dieta normoprotéica, o RNAm para renina é aumentado em ratos normais recebendo dieta hiperprotéica e diminuído naqueles em DHP⁷⁰. Correa-Rotter et al.⁷¹ avaliaram os efeitos do conteúdo protéico da dieta em animais submetidos à ablação renal, tendo verificado que a dieta hiperprotéica se associou à elevação do RNAm para renina e da atividade de renina tecidual e plasmática.

Kapoor e Krishna⁷² estudaram os efeitos da DHP e do meclofenamato, inibidor da ciclooxigenase, sobre a secreção de renina em ratos adultos normais. Esses autores observaram que em ambos os tratamentos ocorreu queda da produção glomerular de PGE $_2$, da atividade plasmática de renina e da angiotensina II plasmática. Esses dados sugerem que a DHP promove diminuição da síntese de renina, com conseqüente redução da angiotensina II, efeito que pode ser mediado pelo bloqueio da síntese de PGE $_2$, determinado pela restrição do conteúdo protéico da dieta.

Estudos em diferentes tipos de agressão renal sugerem que a síntese de TGF- β é influenciada pelo conteúdo protéico da dieta. A DHP utilizada

no modelo de nefropatia por soro antitímócito associou-se a menor conteúdo glomerular de TGF- β e de matriz extracelular, ao lado de redução da proteinúria, quando comparada a dieta com conteúdo protéico normal⁷³. No modelo de nefropatia por puromicina a DHP determinou menor conteúdo renal de TGF- β , atenuação da proteinúria e do quadro de fibrose intersticial^{74,75}. Esses dados sugerem que o efeito da DHP na atenuação da EG e fibrose intersticial possam ser mediados pela diminuição da produção de TGF- β e conseqüentemente de seus efeitos estimulantes sobre a síntese de componentes da matriz extracelular.

Na nefropatia por puromicina, a ingestão de menores quantidades de proteína associou-se à diminuição dos níveis de RNAm para PDGF e da frequência de EG⁷⁴. Como o PDGF é potente mitógeno para células mesangiais e fibroblastos intersticiais, a redução de sua expressão pela DHP é possivelmente um mecanismo para explicar os efeitos benéficos desse tipo de regime na progressão das doenças renais.

O uso de dietas com elevado teor protéico se associa a elevações nos níveis circulantes de GH⁷⁶ e IGF-I⁷⁷, bem como da expressão do IGF-I na porção ascendente espessa da alça de Henle⁷⁸. O GH é determinante da hipertrofia glomerular⁷⁹ e parece participar da gênese da EG⁸⁰. O IGF-I promove hipertrofia em alça de Henle e túbulo distal⁷⁸, além de atuar determinando vasodilatação arteriolar⁸¹, efeito que pode estar relacionado com mecanismos hemodinâmicos de progressão das nefropatias.

A participação de autacóides na evolução das nefropatias não parece ser incompatível com a coexistência de outros mecanismos considerados de progressão das mesmas. Analisando esta questão em revisão recente, Zatz⁴⁷ propôs a ocorrência de eventos "proximais" e "distais", sendo os primeiros aqueles que não diretamente provocam a esclerose do glomérulo, mas que podem desencadear uma série de reações que conduzem à cicatrização glomerular. Pertencente a esse grupo, estariam desde as agressões renais imunológicas e tóxicas, até fatores como a hipertensão e a hipertrofia glomerulares. Eventos "distais" seriam aqueles diretamente relacionados ao processo de esclerose, como a proliferação de células mesangiais e fibroblastos intersticiais e aumento da deposição de matriz extracelular, provalmente mediados por autacóides, como o PDGF e o TGF- β . Os dados até aqui mencionados tornam claros os efeitos inibitórios da DHP sobre ambos os tipos de eventos (ver Quadro 24.1).

Em nosso laboratório⁸², a DHP foi utilizada em duas fases da evolução da nefropatia por ADR, imediatamente após a indução e a partir da 16^a semana, sendo os animais observados por 28 semanas. O grupo de animais tratado com DHP precocemente apresentou redução da intensidade da proteinúria e das lesões histológicas vistas na 4^a semana de observação, efeitos que se mantiveram até o final do experimento. Por outro lado, no grupo tratado com DHP a partir da 16^a semana, houve queda significativa da proteinúria, porém os efeitos benéficos da restrição protéica sobre as lesões histológicas não foram observa-

Quadro 24.1 – Efeitos da dieta hipoprotéica (DHP) sobre mecanismos presentes nas fases iniciais (eventos proximais) e de progressão (eventos distais) das nefropatias.

Eventos proximais	Possível mecanismo de ação da DHP
Hipercelularidades glomerular e intersticial	↓ Produção de autacóides com ação quimiotática (TNF- α) e mitogênica (PDGF)
Citotoxicidade	↓ Produção de RLO e óxido nítrico
Proteinúria	↓ Citotoxicidade para a célula epitelial glomerular (RLO?), ↓ PCG, ↓ produção de TxA ₂ e angiotensina II
Hipertrofia glomerular	↓ Produção de fatores de crescimento (GH, TGF- β , angiotensina II), ↓ PCG
Hipertensão intraglomerular	↑ tônus da arteríola aferente (↓ níveis séricos de glucagon, arginina, prostaglandinas, GH e IGF-I), ↓ hipertrofia glomerular
Eventos distais	Possível mecanismo de ação da DHP
Proliferação de células mesangiais e fibroblastos intersticiais	↓ Produção de autacóides mitogênicos (PDGF)
Produção de matriz extracelular por células mesangiais e fibroblastos intersticiais	↓ Produção de autacóides fibrogênicos (TGF- β , angiotensina II)

TNF- α = fator de necrose tumoral alfa; PDGF = fator de crescimento derivado de plaquetas; RLO = radicais livres do oxigênio; TxA₂ = Tromboxano A₂; PCG = pressão do capilar glomerular; GH = hormônio de crescimento; IGF-I = fator de crescimento insulina-símile; TGF- β = fator transformador de crescimento beta.

dos. Esses resultados apontam para a possibilidade de que os efeitos benéficos da DHP dependam de sua ação sobre mecanismos e mediadores presentes desde o início da complexa cadeia de eventos que determina a progressão das nefropatias.

APLICAÇÃO CLÍNICA DA DIETA HIPOPROTÉICA NA PROGRESSÃO DAS DOENÇAS RENAIAS HUMANAS

Os resultados experimentais descritos no início do século por Addis e por outros autores não se seguiram de trabalhos com o objetivo de se avaliar o papel da DHP nas nefropatias humanas. Esse tema foi objeto de poucos estudos até o início da década de 1980, quando Brenner e seu grupo desenvolveram a teoria segundo a qual a redução do teor protéico da dieta atua benéficamente sobre a progressão das doenças renais, atenuando a hipertensão intraglomerular, vista em diferentes modelos experimentais de lesão renal⁴³. Na mesma época, observou-se que, no homem, a sobrecarga protéica promove hiperperusão e hiperfiltração glomerulares, alterações semelhantes às encontradas em animais de experimentação⁸³. A partir desses dados, renovado interesse se verificou quanto à aplicação clínica da DHP. Entre janeiro de 1980 e dezembro de 1997, 47 estudos realizados em pacientes adultos não-diabéticos foram publicados, sendo que a quase totalidade deles mostrou que a redução da ingestão protéica diminuiu a velocidade de declínio da FG. No entanto, importantes aspectos relacionados com a metodologia desses trabalhos merecem especial

atenção, no sentido de uma adequada análise de seus resultados.

Dos estudos citados, apenas sete foram realizados de modo prospectivo e com grupo controle adequado. Na maior parte dos trabalhos, foi comparada, nos mesmos pacientes, a evolução da FG antes e após a introdução da DHP. Essa forma de delineamento possibilita que, além da DHP, intervenções, como o melhor controle da pressão arterial, de infecções urinárias e da insuficiência cardíaca, levadas a efeito conjuntamente, possam influenciar a evolução da FG, ficando difícil discriminar o que determinou o efeito benéfico. Bergström et al.⁸⁴ delinearam estudo no qual, anteriormente ao início da restrição protéica, os pacientes eram acompanhados por aproximadamente um ano, com consultas ambulatoriais freqüentes, sendo que, já nessa fase, três pacientes mostraram diminuição do ritmo de deterioração da FG. Esses dados ressaltaram a importância de que a interpretação dos resultados acerca da influência da DHP nas nefropatias humanas tomasse por base estudos prospectivos e controlados.

Nos estudos prospectivos e controlados, o número de pacientes avaliados variou entre 60 e 840 e o tempo de seguimento entre 18 e 48 meses⁸⁵⁻⁹¹. Efeitos benéficos da DHP foram observados em cinco desses estudos, sendo que, em um deles, tais efeitos foram observados apenas nos pacientes com média de creatinina sérica inferior a 5mg/dl e, em outro, apenas em pacientes masculinos e nos portadores de glomerulopatias (ver Tabela 24.1). A principal crítica a esses trabalhos diz respeito à avaliação da FG, a qual foi determi-

Tabela 24.1 – Efeitos da dieta hipoprotéica sobre evolução da insuficiência renal crônica em estudos prospectivos, randomizados e controlados.

Autor	Ano	Nº	Seguimento (meses)	Ingestão protéica (g/kg/dia)	FG (método)	Resultado
Rossmann et al. ⁸⁵	1984	228	18	0,4-0,6	Creatinina sérica	Benéfico
Rossmann et al. ⁸⁶	1989	248	48	0,4-0,6	Creatinina sérica	Benéfico em homens e nas glomerulonefrites
Ihle et al. ⁸⁷	1989	72	18	0,4	"Clearance" da creatinina	Benéfico
Locatelli et al. ⁸⁸	1991	456	30	0,6	Creatinina sérica	Benéfico nos grupos com creatinina sérica < 5mg/dl
Williams et al. ⁸⁹	1991	60	19	0,6	"Clearance" da creatinina	Nenhum efeito
D'Amico et al. ⁹⁰	1994	128	27	0,6	"Clearance" da creatinina	Benéfico
Klahr et al. ⁹¹	1994	840	26	0,58	Iotamalato marcado com I ¹²⁵	Nenhum efeito

FG = filtração glomerular

nada em seis deles pela dosagem da creatinina sérica ou pela depuração da creatinina endógena, métodos considerados questionáveis para esse fim. A creatinina sérica pode ser influenciada por redução da massa muscular, possível efeito adverso da diminuição da ingestão protéica, enquanto que a depuração da creatinina endógena superestima a FG em condições normais e mais acentuadamente na IRC avançada.

O estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), publicado por Klahr et al.⁹¹, em 1994, avaliou de modo prospectivo 840 pacientes divididos em dois estudos. No estudo 1 foram incluídos 585 pacientes com FG entre 25 e 55ml/min, que foram randomizados para receber dieta normoprotéica ou DHP. No estudo 2, foram incluídos 255 pacientes com FG entre 13 e 24ml/min, os quais foram randomizados para receber dois tipos de DHP, a saber: 0,58g/kg/dia ou 0,28g/kg/dia suplementada com cetanoálogos dos aminoácidos essenciais. A FG foi avaliada pela depuração do iotamolato marcado com I¹²⁵. Em ambos os estudos, a progressão da doença renal não foi influenciada pelo teor protéico da dieta. Estes resultados, entretanto, referem-se aos grupos quanto à intenção de tratamento e não à ingestão protéica efetivamente obtida, ou seja, aos efeitos da prescrição e não da ingestão da DHP na progressão da IRC. Utilizando os dados obtidos no estudo MDRD, Levey et al.^{92,93} recentemente analisaram a progressão da nefropatia nos pacientes do referido estudo em relação à ingestão protéica obtida, avaliada por métodos direto e indireto de quantificação. Quanto aos pacientes com IRC mais grave (estudo 2), observou-se correlação positiva entre a quantidade de proteína ingerida e a velocidade de declínio da FG. Estes resultados, entretanto, não se acompanharam de alteração na incidência cumulativa de óbitos ou de falência renal. Quando foram analisados os pacientes em estádios mais precoces da IR (estudo 1), não foi observada correlação entre a quantidade de proteína ingerida e o declínio da FG. Em resumo, os resultados obtidos a partir do estudo MDRD e análises posteriores sugerem fortemente que a DHP não influencia a progressão das nefropatias humanas.

Dois estudos de metanálise foram até aqui realizados, o de Fouque et al.⁹⁴ em 1992 e o de Pedrini et al.⁹⁵ em 1996. O primeiro compreendeu 890 pacientes de seis séries publicadas até 1991, enquanto o último analisou 1.413 pacientes de cinco estudos até 1994, incluindo-se entre estes os pacientes do estudo MDRD (estudo 1). Os resultados de ambas as metanálises mostraram que a DHP atenuou a progressão da doença renal.

Estudos de metanálise são amplamente utilizados para se avaliar a eficácia de intervenções

clínicas, particularmente quando não há disponibilidade de estudos randomizados, controlados e com adequado número de casos, considerados padrão-ouro para essas avaliações. Discrepâncias entre os resultados dessas duas formas de análise são muitas vezes encontradas na literatura. Le Lorrer et al.⁹⁶ compararam os resultados de 19 metanálises sobre diferentes tipos de tratamentos clínicos com aqueles obtidos em 12 séries com mais de 1.000 pacientes cada, randomizadas, sobre os mesmos tipos de intervenção, publicadas posteriormente. Foram observados valores prognósticos positivo e negativo de 68 e 67%, respectivamente, ou seja, em mais de 30% das vezes os resultados de estudos prospectivos e controlados não foram previstos nos estudos de metanálise. Segundo esses autores, as diferenças entre as séries incluídas para metanálise quanto ao número de pacientes, critérios de inclusão, administração do tratamento principal, métodos de avaliação da resposta clínica, entre outros, pode explicar as discrepâncias observadas.

Os resultados das metanálises de Fouque et al.⁹⁴ e de Pedrini et al.⁹⁵ são conflitantes com os do estudo MDRD, principal estudo prospectivo, randomizado e controlado publicado até a presente data. Tal discordância pode ser devida à heterogeneidade dos estudos selecionados para essas metanálises.

Os trabalhos até aqui mencionados referem-se à avaliação da eficácia da DHP em pacientes nefropatas adultos e não-diabéticos. Poucos estudos avaliaram a influência do teor protéico da dieta na nefropatia diabética e na faixa pediátrica. Pedrini et al.⁹⁵ realizaram metanálise envolvendo 108 pacientes diabéticos de cinco estudos publicados entre 1987 e 1993, com tempo de seguimento entre 9 e 35 meses e ingestão protéica diária entre 0,5 e 0,85g/kg/dia⁹⁷⁻¹⁰¹. Os resultados dessa metanálise mostraram que a DHP determinou queda da albuminúria e do risco de óbito ou falência renal. O pequeno número de pacientes e a variabilidade quanto ao teor protéico prescrito e ao tempo de seguimento, entretanto, dificultam a interpretação desse resultado. Em crianças, estudo multicêntrico europeu publicado recentemente, por Wingen et al.¹⁰², avaliou prospectivamente por dois anos 191 pacientes, sendo que destes 112 foram seguidos por três anos. Esses pacientes foram randomizados para receber DHP com 0,8 a 1,1g de kg/dia de proteína ou dieta normoprotéica. Os resultados mostraram que a DHP não alterou a progressão da IRC, avaliada pelo declínio da depuração da creatinina endógena.

A influência da DHP no curso de uma determinada nefropatia como glomerulonefrite, doença renal policística e outras não é estabelecida, já que as séries publicadas incluíram pacientes com

I.R.C de etiologias diversas, com diferentes velocidades de progressão e talvez com diferentes respostas à restrição protéica. O melhor esclarecimento desta questão depende do desenvolvimento de novos estudos.

A análise do conjunto de dados apresentados permite-nos afirmar que, embora não haja consenso sobre a real influência da DHP na evolução das nefropatia humanas, nessas situações não se reproduzem os mesmos efeitos benéficos observados nos modelos experimentais. As razões pelas quais os resultados obtidos com o uso da DHP nos modelos experimentais diferem daqueles observados nas doenças humanas não são estabelecidas e têm sido pouco discutidas na literatura. Uma possibilidade seria a de que os efeitos das diferentes agressões utilizadas para a indução das nefropatias experimentais não sejam homogêneos nas diferentes espécies. Ratos submetidos à ablação de massa renal desenvolvem EG segmentar e focal, com redução progressiva da FG¹⁰³, enquanto cães submetidos à mesma forma de agressão mostram EG discreta, sem alterações da FG¹⁰⁴ e coelhos desenvolvem nefrite tubulointersticial e igualmente nenhuma queda da FG¹⁰⁵. Kasiske et al.¹⁰⁶ avaliaram, por meio de metanálise, os efeitos a longo prazo da redução de massa renal no ser humano, tendo estudado 3.124 pacientes de 48 séries. Esses autores mostraram que pacientes com nefrectomia unilateral, agenesia renal e uninefrectomia associada a nefrectomia subtotal contralateral apresentavam queda inicial da FG, porém não progrediam para a IRC terminal. A ablação de massa renal em ratos é o modelo de lesão mais freqüentemente utilizado em estudos experimentais para se avaliar os efeitos da DHP. Os dados apresentados indicam que os efeitos da redução de massa renal em ratos não correspondem àqueles observados no homem, o que pode, pelo menos em parte, justificar as discrepâncias verificadas entre os resultados dos estudos experimentais e clínicos que utilizaram a DHP.

A nefropatia por adriamicina é outra forma de lesão renal experimental, bastante utilizada para se estudar os efeitos do teor protéico da dieta sobre a progressão das doenças renais. Altas doses dessa droga administradas em cães e em homens não induzem o desenvolvimento das alterações estruturais e funcionais, classicamente verificadas a partir de sua inoculação em ratos¹⁰⁷. Estes dados reforçam a hipótese de que as diferenças entre os efeitos da DHP nas nefropatias experimentais e humanas decorram de diferenças entre as espécies.

As diferenças de resposta à DHP podem também ser decorrentes da fase da doença em que esse tratamento é introduzido. Nos modelos experimentais, a DHP quase sempre é empregada

imediatamente após a indução da doença, enquanto nas nefropatias humanas, invariavelmente, é utilizada após a detecção de algum grau de deterioração funcional e, desta forma, mais tardiamente que na lesão renal experimental. Poucos estudos, até o presente momento, compararam os efeitos da DHP em diferentes fases da doença renal, porém a análise de seus resultados sugerem que o efeito benéfico da dieta dependa da sua introdução precoce, no curso da nefropatia. Maschio et al.⁸, em estudo retrospectivo, avaliaram três grupos de pacientes com diferentes graus de FG, tendo observado que apenas o grupo de pacientes com creatinina sérica menor que 2,7mg/dl apresentaram atenuação do declínio da FG. No estudo prospectivo de Locatelli et al.⁸⁸ nenhum efeito benéfico da DHP foi visto no grupo de pacientes com creatinina sérica maior que 5mg/dl, enquanto os grupos com creatinina entre 1,5 e 2,5mg/dl e entre 2,5 e 5mg/dl apresentaram maior sobrevida renal cumulativa. Em nosso laboratório observamos que a introdução tardia da dieta hipoprotéica, em ratos inoculados com ADR, não alterou a evolução das lesões histológicas nesses animais⁸², diferentemente do que comumente é observado com sua utilização precoce^{19,21-23}. Esses dados são compatíveis com a hipótese de que os efeitos benéficos da DHP sobre a progressão das lesões renais dependa de sua utilização em fases iniciais da nefropatia, o que habitualmente não ocorre na doença humana.

Outro aspecto a ser considerado quanto ao uso clínico da DHP diz respeito às repercussões dessa intervenção sobre o estado nutricional. Estudos em unidades metabólicas mostraram que a ingestão de dietas com teor protéico de 0,6g/kg/dia só foram capazes de manter o balanço nitrogenado se associadas à ingestão de pelo menos 35kcal/kg/dia¹⁰⁸. Poucos trabalhos avaliaram o impacto dessa dietoterapia em pacientes seguidos por longo tempo. Walser¹⁰⁹ mostrou, em 43 pacientes em fase pré-dialítica da IRC, recebendo dietas com 0,3g/kg/dia de proteína, suplementadas com aminoácidos essenciais ou cetanoálogos, a ocorrência de hipoalbuminemia em apenas dois e transferrina sérica abaixo dos níveis normais em oito, após período de seguimento de 26 meses. Lucas et al.¹¹⁰, estudando 12 pacientes em fase pré-dialítica, observaram em dois pacientes, após seis meses de dietoterapia, queda da creatinina sérica, a qual se associou à diminuição da circunferência muscular do braço e não ao aumento da FG. Em nosso serviço, Barim et al.¹¹¹, em série com 19 pacientes com IR avançada recebendo DHP, observaram manutenção dos parâmetros antropométricos após o 1º ano de seguimento, porém em 12 pacientes que atingiram dois anos

de acompanhamento detectaram queda da prega tricípital e da albumina sérica. Recentemente, Koppale et al.¹¹² avaliando os aspectos nutricionais dos pacientes seguidos no estudo MDRD, relataram que aqueles em DHP mostraram ao longo de um seguimento de 2,2 anos, pequena, porém significativa queda dos parâmetros transferrina sérica, peso corporal, percentagem de gordura corporal e área muscular do braço.

Nos estudos experimentais pouca atenção têm sido dada à avaliação do estado nutricional, em animais submetidos à restrição protéica. Em nosso laboratório, no modelo de nefropatia por ADR, Barretti²⁰ observou, em ratos recebendo DHP por 30 semanas, menores médias de peso corporal e de albumina sérica, ao lado de maior deposição hepática de gordura, comparativamente àqueles que ingeriram dietas normo ou hiperprotéicas. Esses resultados são compatíveis com a ocorrência de desnutrição protéica e energética.

Os dados apresentados, ao lado da constatação frequente de desnutrição protéico-energética em pacientes que iniciam tratamento dialítico, sugerem que a restrição do conteúdo protéico da dieta possa determinar prejuízos ao estado nutricional.

Se a DHP habitualmente prescrita é teoricamente adequada em relação às necessidades alimentares e potencialmente capaz de manter o balanço nitrogenado, a ocorrência de déficits nutricionais associados ao seu uso clínico pode decorrer da não-adesão à prescrição dietética. Os estudos que quantificaram a ingestão calórica obtida em pacientes submetidos à DHP, em sua maioria, mostraram baixa adesão às recomendações prescritas. Ciancaruso et al.¹¹³ observaram, em 150 pacientes seguidos por até 36 meses, que apenas cerca de 60% deles eram aderentes à prescrição de 35kcal/kg/dia, enquanto Tom et al.¹¹⁴ obtiveram ingestão calórica de cerca de 26kcal/kg/dia. Em nosso meio, Draibe et al.¹¹⁵ e Barim et al.¹¹¹ também observaram baixa ingestão calórica em pacientes recebendo DHP. No estudo MDRD¹¹², as médias de ingestão calórica foram de 23,1 ± 5,2kcal/kg/dia no estudo 1 e 22,7 ± 4,92kcal/kg/dia no estudo 2, havendo em ambos os grupos diminuição em relação ao início do seguimento.

Os resultados do estudo MDRD¹¹² sugerem que também a ingestão protéica obtida é maior que a prescrita, indicando inadequada adesão à DHP. No estudo 1, para uma oferta protéica recomendada de 0,58g/kg/dia, observou-se ingestão média de 0,77 ± 0,13g/kg/dia, enquanto no estudo 2, para uma prescrição de 0,58g/kg/dia, obteve-se ingestão de 0,73g/kg/dia no grupo em DHP não-suplementada. No mesmo grupo, observou-se que 63 pacientes de um total de 254 ingeriram mais que 0,76g/kg/dia.

Anteriormente ao início da dietoterapia, os grupos de pacientes randomizados para receber DHP mostravam ingestão protéica de aproximadamente 1,1g/kg/dia (estudo 1) e 0,85g/kg/dia (estudo 2), com ingestão calórica em torno de 27kcal/kg/dia (estudo 1) e 25kcal/kg/dia (estudo 2). Deste modo, torna-se bastante clara a dificuldade em se reduzir a quantidade de proteína ingerida e particularmente em se elevar a ingestão calórica. Há que se ressaltar que a baixa adesão observada, ocorreu em contexto de seguimento nutricional adequado, próprio de uma situação de estudo clínico. Os pacientes foram submetidos a avaliações ambulatoriais frequentes, com duração média de 183 ± 1 minuto nos primeiros quatro meses de seguimento e, a seguir, de 116 ± 41 minutos¹¹⁶, realizadas por nutricionistas especialmente treinados para esse fim.

A análise da validade da utilização clínica da DHP deve levar em conta determinados parâmetros, habitualmente empregados na avaliação de qualquer intervenção terapêutica, quais sejam a eficácia, a ocorrência de efeitos colaterais e a aplicabilidade. O conjunto de dados apresentados não comprovam a eficácia da DHP no tratamento das nefropatias humanas, observando-se evidências de risco ao estado nutricional e baixa adesão à prescrição, mesmo com acompanhamento nutricional bastante próximo, aspectos que mostram ser difícil sua aplicabilidade. Tais constatações permitem-nos concluir, quanto à DHP, que embora os dados experimentais mostrem, de forma convincente, seus efeitos benéficos sobre a progressão da lesão renal, os resultados dos estudos clínicos disponíveis não autorizam sua indicação no tratamento das nefropatias humanas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADDIS T: Teoria y practica en el tratamiento de la glomerulonefritis, in *Glomerulonefritis*, edited by Addis T, Barcelona, J.Janes, 1950, pp 266-375.
2. FARR LE, SMADEL JE: The effect of dietary protein on the course of nephrotoxic nephritis in rats. *J Exp Med* 70:615-627, 1939.
3. DWORKIN LD, HOSTETTER TH, RENNKE HG, BRENNER BM: Hemodynamic basis for glomerular injury in rats with Desoxycorticosterone-Salt hypertension. *J Clin Invest* 73:1448-1461, 1984.
4. ZATZ R, MEYER TH, RENNKE HG, BRENNER BM: Predominance of hemodynamic rather metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:5963-5967, 1985.
5. HOSTETTER TH, MEYER TW, RENNKE HG, BRENNER BM: Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int* 30:509-517, 1986.
6. REMUZZI G, ZOJA C, REMUZZI A, ROSSINI M, BATTAGLIA C, BROGGINI M, BERTANI T: Low protein diet prevents glomerular damage in adriamycin treated rats. *Kidney Int* 28:21-27, 1985.

7. ALVESTRAND A., AHLBERG M., BERGSTRÖM J: Retardation of the progression of renal insufficiency in patients treated with low-protein diets. *Kidney Int* 24 (Suppl 16):S-268-S-272, 1983.
8. MASCHIO G, OLDRIZZI L, TESSITORE N, D'ANGELO A, VALVO E, LUPO A, LOSCHIAVO C, FABRIS A., GAMMARO L, RUGIU C, PANZETTA G: Effects of dietary protein and phosphorus restriction on progression of early renal failure. *Kidney Int* 22:371-376, 1982.
9. OLDRIZZI L, RUGIU C, VALVO E, LUPO A, LOSCHIAVO C, GAMMARO L, TESSITORE N, FABRIS A, PANZETTA G, MASCHIO G: Progression of renal failure in patients with renal disease of diverse etiology on protein restricted diet. *Kidney Int* 27:553-557, 1985.
10. KLAHR S, LEVEY AS, BECK GJ, CAGGIULA AW, HUNSTICKER L, KUSEK JW, STRIKER G: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330:877-888, 1994.
11. DEEN WM, MADDOX PA, ROBERTSON CR, BRENNER BM: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat.VII. Response to reduced renal mass. *Am J Physiol* 227: 556-562, 1974.
12. HOSTETTER TH TROY JL, BRENNER BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 19:410-415,1981.
13. OLSON JL, HOSTETTER TH, RENNKE HG, BRENNER BM, VENKATACHALAM MA: Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis followig extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 22:112-126, 1982.
14. NATH KA, KREN SM, HOSTETTER TH: Dietary protein restriction in established renal injury in the rat. Selective role of glomerular capillary pressure in progressive glomerular dysfunction. *J Clin Invest* 78:1199-1205, 1986.
15. NEUGARTEN J, FEINER HD, SCHACHT RG, BALDWIN DS: Amelioration of experimental glomerulonephritis by dietary protein restriction. *Kidney Int* 24: 595-601, 1983.
16. O'DONNELL MP, KASISKE BL, SCHMITZ PG, KEANE WF: High protein intake accelerates glomerulosclerosis independent of glomerular hemodynamics. *Kidney Int* 37:1263-1269, 1990.
17. OKUDA S, MOTOMURA K, SANAI T, HIRAKATA H, NANISHI F, ONOYAMA K, FUJISHIMA M: Effect of different levels of protein intake on renal deterioration and nutritional state in experimental renal disease. *Clin Sci* 73:33-39, 1987.
18. BEUKERS JJB, HOEDMAKER PJ, WEENING JJ: A comparison of the effects of converting-enzyme inhibition and protein restriction in experimental nephrosis. *Lab Invest* 59:631-640, 1988.
19. FEEHALY J, BAKER F, WALLS J: Dietary protein manipulation in experimental nephrotic syndrome. *Nephron* 50:247-252, 1988.
20. BARRETTI P: Influência do teor protéico da dieta sobre a evolução da nefropatia induzida por adriamicina. Dissertação (Mestrado), Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, 1990, 85p.
21. BEUKERS JJB, HOEDMAKER PJ, WEENING JJ: A comparison of the effects of converting-enzyme inhibition and protein restriction in experimental nephrosis. *Lab Invest* 59:631-640, 1988.
22. SCHOLEY JW, MILLER PL, RENNKE HG, MEYER TW: Effect to converting enzyme inhibiion on the course of adriamycin induced nephropathy. *Kidney Int* 36:816-822, 1989.
23. BARRETTI P, VIERO RM, SOARES VA: Effects of dietary protein, angiotensin converting enzyme and mesangial overload on the progression of adriamycin-induced nephropathy. *Braz J Med Biol Res* 28:39-50, 1995.
24. MACKENSEN-HAEN S, BADER R, GRUND KE, BOHLE A: Correlations between renal cortical interstitial fibrosis, atrophy of the proximal tubules and impairment of the golmerular filtration rate. *Clin Nephrol* 15:167-171, 1981.
25. BERTANI T, FRANCA C, ZOJA C, BROGGINI M, REMUZZI G: Tubulo-interstitial lesions mediate renal damage in Adriamycin glomerulopathy. *Kidney Int* 30:488-496, 1986.
26. SCHRIER RW, HARRIS DCM, CHAN L, SCHAPIRO JC, CARAMELO C: Tubular hypermetabolism as a factor in the progression of chronic renal failure. *Am J Kid Dis* 12:243-49, 1988.
27. KEENER CH, EVAN AA, BLONGREN P, ARNOFF GP, LUFT FC: Effect of protein intake on renal function and structure in partially nephrectomized rats. *Kidney Int* 27:739-750, 1985.
28. IBELS LS, ALFREY AC, HUFFER WE, Calcification in ebd-stage kidneys. *Am J Med* 71:33-37, 1981.
29. IBELS LS, ALFREY AC, HAUTT LL, HUFFER WE: Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N Engl J Med* 298:122-126, 1978.
30. KARLINSKY ML, HAUTT LL, BUDDINGTON B, SCHRIER N, ALFREY AC: Preservation of renal function in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 17:293-302, 1980.
31. BERGSTRÖM J. Discovery and rediscovery of low protein diet. *Clin Nephrol* 21:29-35,1984.
32. LAOUARI D, KLEINKNECHT C, GUBLER M, BROYER M: Adverse effect of proteins on remnant kidney: Dissociation from other nutrients. *Kidney Int* 24 (Suppl 16): S248-S253, 1983.
33. STENVINKEL P, ALVESTRAND A, BERGSTRÖM J: Factors influencing progression in patients with chronic renal failure. *J Intern Med* 226:183-188, 1989.
34. EDDY AA, MICHAEL AF. Acute interstitial nephritis associated with aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int* 33:719-733, 1988.
35. EDDY AA, MC CULLOCH, LIU E, ADAMS J. A relationship between proteinuria and acute tubulointerstitial disease in rats with experimental nephrotic syndrome. *Am J Pathol* 138:1111-1123, 1991.
36. HARRIS DCH, CHEN J. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) mRNA expression in response to protein in rat proximal tubule cells in culture (abstract). *J Am Soc Nephrol* 6:1015, 1995.
37. PERUZZI L, TRUSOLINO L, AMORE A, GIANOGLIO B, CIRINA P, BASSO G, EMANCIPATOR SN, MARCHISIO PC, COPPO R: Tubulointerstitial responses in the progression of glomerular diseases: Albuminuria modulates $\alpha_5\beta_1$ integrin. *Kidney Int* 50:1310-1320, 1996.
38. ZOJA C, MORIGI M, FIGLIUZZI M, BRUZZI I, OLDROYD S, BENIGNI A, RONCO PM, REMUZZI G: Proximal tubular cells synthesis and secretion of endothelin-1 on challenge with albumin and other proteins. *Am J Kidney Dis* 26:934-941, 1995.
39. OKUDA S, OOCHI N, WAKISAKA M, KANAI H, TAMAKI K, NAGASE S, ONOYAMA K, FUJISHIMA M: Albuminuria is not an aggravating factor in experimental focal glomerulosclerosis and hyalinosis. *J Lab Clin Med* 119:245-253, 1992.
40. SOARES VA, VIERO RM: Reduction of urine volume ameliorates adriamycin-induced nephropathy. *Braz J Med Biol Res* 26:943-953, 1993.
41. HOSTETTER TH, TROY JL, BRENNER BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 19:410-415,1981.
42. ANDERSON S, MEYER TH, RENNKE HG, BRENNER BM: Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 76: 612-619, 1985.
43. BRENNER BM, MEYER TW, HOSTETTER TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediate injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsec renal disease. *N Engl J Med* 307:652-666, 1982.
44. FRIES, JWU, SANDSTROM, DJ, MEYER TW, RENNKE HG: Glomerular hypertrophy and epithelial cell injury modulate progressive glomerulosclerosis in the rat. *Lab Invest* 60:205-218, 1989.

45. Yoshida Y, Fogo A, Shiraga H, Ichikawa I: Serial micro-puncture analysis of single nephron function in subtotal renal ablation. *Kidney Int* 33:855-867, 1988.
46. RENNKE HG: How does glomerular epithelial cell injury contribute to progressive glomerular damage? *Kidney Int* 45 (Suppl 45):S58-S63, 1994.
47. ZATZ R: Patogênese das glomerulopatias progressivas. Papel da hipertensão e da hipertrofia glomerulares (capt 9), in *Atualidades em Nefrologia 4*, editado por Cruz J, Barros RT, São Paulo, Sarvier, 1996, pp 73-80.
48. EL NAHAS AM: Glomerulosclerosis: Insights into pathogenesis ant treatment. *Nephrol Dial Transpl* 4:843-853, 1989.
49. ICHIKAWA I, PURKERSON ML, KLAHR S, TROY JL, MARTINEZ-MALDONADO M, BRENNER BM: Mechanism of reduced glomerular filtration rate in chronic malnutrition. *J Clin Invest* 65:982-88, 1980.
50. KLAHR S, SCHREINER G, ICHIKAWA I: The progression of renal disease. *N Engl J Med* 318:1657-1666, 1988.
51. ARDAILLOU R, RONCO P, RONDEAU E. Biology of renal cells in culture (chapt 3), in: *The Kidney* (5th ed), edited by Brenner BM, Philadelphia, WB, Saunders, 1996, pp 99-192.
52. NIKOLIC-PATERSON DJ, MAIN IW, TESH GH, LAN HY, ATKINS RC: Interleukin-1 in renal fibrosis. *Kidney Int* 49(Suppl 54):S-88-S-90, 1996.
53. EGIDO J, GOMEZ-CHIARRI M, ORTIZ A, BUSTOS C, ALONSO J, GOMEZ-GUERRERO C, GOMEZ-GARRE D, LOPEZ-ARMADA MJ, PLAZA J, GONZALES E: Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of glomerular diseases. *Kidney Int* 43 (Suppl 39):S-59-S-64, 1993.
54. BREYER MD, BADR KF: Arachidonic metabolites and the kidney (chapt 18), in: *The Kidney* (5th ed), edited by Brenner BM, Philadelphia, WB, Saunders, 1996, pp 754-788.
55. MARSDEN PA, HALL AV, BRENNER BM: Reactive nitrogen and oxygen intermediates and the kidney, in: *The Kidney* (5th ed), edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 713-753
56. FREEMAN RH, DAVIS JO, VILARREAL R: Role of renal prostaglandins in the control of renin release. *Circ Res* 54:1-6, 1985.
57. KETTELER M, BORDER WA, NOBLE NA: Cytokines and L-arginine in renal injury and repair. *Am J Physiol* 267:F197-F207, 1994.
58. GUNNING ME, INGELFINGER JR, KING AJ, BRENNER BM: Vasoactive peptides and the kidney, in: *The Kidney* (5th ed), edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 627-712.
59. EGIDO, J: Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 49:578-597, 1996.
60. ICHIKAWA I, HARRIS RC: Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* 40:583-596, 1991.
61. SHANKLAND SJ, SCHOLEY JW: Expression of transforming growth factor- β 1 during diabetic renal hypertrophy. *Kidney Int* 46:430-442, 1991.
62. SHARMA K, ZIYDAEH FN: The emerging role of transforming growth factor- β in kidney diseases. *Am J Physiol* F830-F842, 1994.
63. BORDER WA, RUOSLAHTI E: Transforming growth factor- β in disease: The dark side of tissue repair, *J Clin Invest* 90:1-7, 1990.
64. BRÜGEMANN LA, PELLICORO JA, HORIGAN EA, KLOTMAN PE: Thromboxane and prostacyclin differentially regulate murine extracellular matrix gene expression. *Kidney Int* 43:1219-1225, 1993.
65. GOMEZ-CHIARRI M, ORTIZ A, LERMA JL, GONZALEZ E, EGIDO J: Low protein diet modifies proteinuria and glomerular production of inflammatory mediators in experimental model of nephrosis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2:54, 1991.
66. GHIGGERI GM, GINEVRI F, CERCIGNANI G, OLLEGINI R, GARBERI A, CANDIANO G, ALTIERI P, GUSMANO R: Effect of dietary protein on renal purine-metabolizing enzymes in adriamycin nephrosis in rats: a mechanism for protection against acute proteinuria involving xanthine oxidase inhibition. *Clin Sci* 79:647-656, 1990.
67. DON BR, BLAKE S, HUTCHINSON FN, KAYSEN GA, SCHAMBELAN M: Dietary protein intake modulates glomerular eicosanoid production in the rat. *Am J Physiol* 256:F711-F718, 1989.
68. KLAHR S, MORRISSEY J, YANAGISAWA H: Effects of dietary protein on eicosanoid production and on the activity of related enzymes in glomeruli and tubules. *Miner Electrolyte Metab* 18:76-79, 1992.
69. HIRSCHBERG RR, ZIPSER RD, SLOMOWITZ LA, KOPPLE JD: Glucagon and prostaglandins are mediators of amino acid-induced rise in renal hemodynamics. *Kidney Int* 33:1147-1155, 1988.
70. TUFRO-MC REDDIE A, ARRIZURIETA EE, BROCCA S, GOMEZ RA: Dietary protein modulates intrarenal distribution of renin and its mRNA during development. *Am J Physiol* 263:F427-F435, 1992.
71. CORREA-ROTER R, HOSTETTER TH, ROSENBERG ME: Effect of dietary protein on renin and angiotensinogen gene expression after renal ablation. *Am J Physiol* 262:F631-F638, 1992.
72. KAPOOR SC, KRISHNA GG: Protein-induced modulation of renin secretion is mediated by prostaglandins. *Am J Physiol* 260:F688-F694, 1991.
73. OKUDA S, NAKAMURA T, YAMAMOTO T, RUOSLAHTI E, BORDER WA: Dietary protein restriction rapidly reduces transforming growth factor- β 1 expression in experimental glomerulonephritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:9765-9769, 1991.
74. FUKUI M, NAKAMURA T, EBIHARA I, NAGAOKA I, TOMINO Y, KOIDE H: Low protein diet attenuates increased gene expression of Platelet-derived growth factor and Transforming growth factor- β in experimental glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med* 121:224-234, 1993.
75. EDDY AA: Protein restriction reduces transforming growth factor- β and interstitial fibrosis in nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 266:F884-F893, 1994.
76. CASTELLINO P, HUNT W, DE FRONZO RA: Regulation of renal hemodynamics by plasma amino acid and hormone concentration. *Kidney Int* 32 (Suppl. 22):S-15-S-20, 1987.
77. HIRSCHBERG R, KOPPLE JD: Response of insulin-like growth factor I and renal hemodynamics to a high and low protein diet in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1:1034-1040, 1991.
78. CHIN E, BONDY CA: Dietary protein-induced renal growth: correlation between renal IGF-I synthesis and hyperplasia. *Am J Physiol* 266:C1037-C1045, 1994.
79. ESPOSITO C, LIU ZH, STRIKER GE, PHILLIPS C, CHEN NY, CHEN WY, KOPCHICK, STRIKER LJ: Inhibition of diabetic nephropathy by a GH antagonist: A molecular analysis. *Kidney Int* 50:506-514, 1996.
80. DOI T, STRIKER LJ, GIBSON CC, AGODOA LYC, BRINSTER RL, STRIKER GE: Glomerular lesions in mice transgenic for growth hormone and insulin-like growth factor-1 relationship between increased glomerular size and mesangial sclerosis. *Am J Pathol* 137:541-552, 1990.
81. HIRSCHBERG R, KOPPLE JD, BLANTZ RC, TUCKER BJ: Effects of recombinant human insulin-like growth factor on glomerular dynamics in the rat. *J Clin Invest* 87:1200-1206, 1991.
82. BARRETTI P: Efeitos do uso precoce ou tardio da dieta hipoprotéica sobre a evolução da nefropatia induzida por adriamicina. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, 1997, 83p.
83. HOSTETTER TH: Human response to meat meal. *Am J Physiol* 250:F613-F618, 1986.

84. BERGSTRÖM J, ALVSTRAND A, BUCHT H, GUTIERREZ A: Progression of chronic renal failure in man is retarded with more frequent clinical follow-ups and better blood pressure control. *Clin Nephrol* 25:1-6, 1984.
85. ROSMAN JB, MEIJER S, SLUITER WJ, TER WEE PM, PIERS-BECHT TPM., DONKER AJM: Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 2:1291-95, 1984.
86. IHLE BU, BECKER GJ, WHITWORTH JA, CHARLWOOD RA, KINCAID-SMITH PS: The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 321:1773-1777, 1989.
87. ROSMAN JB, LANGER K, BRANDL M, PIERS-BECHT T P, VAN DER HEM GK, TERWEE PM, DONKER AJ: Protein restricted diet in chronic renal failure: a four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int* 36 (Suppl 27): S96-S102, 1989.
88. LOCATELLI F, ALBERTI D, GRAZIANI G, BUCCIANTI G, REDAELLI B, GIANGRANDE A: Prospective, randomized, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet* 337:1299-1304, 1991.
89. WILLIAMS PS, STEVENS ME, FASS G, IRONS L, BONE JM: Failure of dietary protein and phosphate restriction to retard the rate of progression of chronic renal failure: a prospective, randomized, controlled trial. *Q J Med* 81:837-855, 1991.
90. D'AMICO G, GENTILE MG, FELLIN G, MANNA G, COFANO F: Effect of dietary protein restriction on the progression of renal failure: a prospective randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 11:1590-1594, 1994.
91. KLAHR S, LEVEY AS, BECK GJ, CAGGIULA AW, HUNSICKER L, KUSEK JW, STRIKER G: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330:877-884, 1994.
92. LEVEY AS, ADLER S, CAGGIULA AW, ENGLAND BK, GREENE T, HUNSICKER LG, KUSEK JW, ROGERS NL, TESCHAN PE, MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE STUDY GROUP: Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal diseases in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kid Dis* 27:652-663, 1996.
93. MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE STUDY GROUP (prepared by LEVEY AS, ADLER S, CAGGIULA AW, ENGLAND BK, GREENE T, HUNSICKER LG, KUSEK JW, ROGERS NL, TESCHAN PE): Effects of dietary protein restriction on the progression of moderate renal diseases in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Soc Nephrol* 7:2616-2626, 1996.
94. FOUQUE D, LAVILLE M, BOISSEL JP, CHIFFLET R, LABEEUW M, ZECH PY: Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: Meta-analysis. *Br Med J* 304:216-220, 1992.
95. PEDRINI MT, LEVEY AS, LAU J, CHALMERS TC, WANG PH: The effect of dietary protein restriction of the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 124:627-632, 1996.
96. LE LORIER J, GRÉGOIRE G, BENHADDA A, LAPIERRE J, DERDERIAN F: Discrepances between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 337:536-542, 1997.
97. CIAVARELLA A, DI MIZIO G, STEFONI S, BORGNOLO LC, VANNINI P: Reduced albuminuria after dietary protein restriction in insulin-dependent diabetic patients with clinical nephropathy. *Diabetes Care* 10:407-413, 1987.
98. ZELLER K, WHITTAKER E, SULLIVAN L, RASKIN P, JACOBSON HR: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 324:78-84, 1991.
99. DULLAART RP, BEUSEKAMP BJ, MEIJER S, VAN DOORMAAL JJ, SLUITER WJ: Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabetes Care* 16: 483-492, 1993.
100. BARSOTTI G, CIARDELLA F, MORELLI E, CUPISTI A, MANTOVANELLI A, GIOVANETTI S: Nutritional treatment of renal failure in type I diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 29:280-287, 1988.
101. WALKER JD, BENDING JJ, DODDS RA, MATTOCK MB, MURRELLS TJ, KEEN H, VIBERTI GC: Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 2:1411-1415, 1989.
102. WINGEN AM, FABIAN-BACH C, SCHAEFER F, MEHLS O: Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet* 349:1117-1123, 1997.
103. SHIMAMURA T, MORRISON AB: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol* 79:95-106, 1975.
104. ROBERTSON JL, GOLDSCHMIT M, KRONFELD DS, TOMASZEWSKY JE, HILL GS, BOVEE KC: Long-term responses to high dietary protein in dogs with 75% nephrectomy. *Kidney Int* 29:511-519, 1986.
105. EDDY AA, FALK RJ, SIBLEY RK, HOSTETTER TH: Subtotal nephrectomy in the rabbit: a model of chronic hypercalcemia, nephrolithiasis, and obstructive nephropathy. *J Lab Clin Med* 107:508-516, 1986.
106. KASISKE BL, MA JZ, LOUIS TA, SWAN SK: Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 48:814-819, 1995.
107. FAJARDO LF, ELTRINGHAM JR, STEWART JR, KALUBER MR: Adriamycin nephrotoxicity. *Lab Invest* 43:242-253, 1980.
108. KOPPLE JD, MONTEON FJ, SHAIB JK: Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 29:734-742, 1986.
109. WALSER M: Does prolonged protein restriction preceding dialysis lead to protein malnutrition at the onset of dialysis? *Kidney Int* 44: 1139-1144, 1993.
110. LUCAS PA, MEADOWS JH, ROBERTS DE, COLES GA: The risks and benefits of a low protein-essential amino acid-keto acid diet. *Kidney Int* 29: 995-1003, 1986.
111. BARIM EM, CARAMORI JST, LIMA GC, ALMEIDA DB, BARRETTI P: Efeitos da dietoterapia na fase pré-dialítica da insuficiência renal crônica (abstract). *J Bras Nefrol* 17 (Supl 2): S32, 1995.
112. MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE STUDY GROUP (prepared by KOPPLE JD, LEVEY AS, GREENE T, CHUMLEA WC, GASSMAN JJ, HOLLINGER DL, MARONI BJ, MERRIL D, SCHERCH LK, SCHULMAN G, WANG SR, ZIMMER GS): Effect of dietary protein restriction on nutritional status in Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 52:778-791, 1997.
113. CIANCARUSO B, CAPUANO A, D'AMARO E, FERRARA N, NASTASI A, CONTE G, BELIZZI V, ANDREUCCI VE: Dietary compliance to a low protein and phosphate diet in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 36 (Suppl 27):S173-176, 1989.
114. TOM K, YOUNG VR, CHAPMAN T, MASUD T, AKPELE L, MARONI BJ: Long-term adaptive responses to dietary protein restriction in chronic renal failure. *Am J Physiol* 268:E668-677, 1995.
115. DRAIBE AS, CUPPARI L, WU SF, CARVALHO AB, MACHADO CE, SESSO R, AZJEN H, RAMOS OL: Dieta hipoprotéica associada a amino-ácidos essenciais e histidina para pacientes com insuficiência renal crônica terminal: estudo piloto. *J Bras Nefrol* 10:47-52, 1988.
116. DOLECEK TA, OLSON MB, CAGGIULA AW, DWYER JT, MILAS NC, GILLIS BP, HARTMAN JA, DI CHIRO JT: Registered dietitian time requirements in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Diet Assoc* 95:1307-1312, 1995.

ADEQUAÇÃO EM DIÁLISE PERITONEAL AUTOMÁTICA

Hugo Abensur



Diálise peritoneal automática (DPA) é um método de substituição da função renal que utiliza a cavidade peritoneal, no qual as trocas de solução de diálise são realizadas predominantemente por máquinas cicladoras sem a participação ativa do paciente ou seu acompanhante^{1,2}.

A DPA é utilizada em dois tipos de prescrição: diálise peritoneal cíclica contínua (DPCC) e diálise peritoneal noturna (DPN)^{1,2}. A DPCC é um método contínuo, ambulatorial, com trocas automáticas noturnas e manuais diurnas se mais de uma troca for feita durante o dia. É importante enfatizar que, nesta técnica, exceto nos períodos de trocas de solução de diálise, a cavidade peritoneal está sempre repleta com solução de diálise^{1,2}.

A DPN é uma técnica exclusivamente noturna que pode ser feita de duas maneiras diferentes: com fluxo intermitente (diálise peritoneal intermitente noturna, DPIN) ou com fluxo em maré ("tidal", diálise peritoneal "tidal" noturna, DPTN)^{1,2}.

Na DPIN, a cavidade peritoneal é drenada o mais completamente possível a cada ciclo e, na DPTN, após o enchimento inicial da cavidade peritoneal com solução de diálise, apenas uma porção da solução de diálise é drenada e substituída por nova solução a cada ciclo^{1,2}.

A DPA é a modalidade de tratamento de pacientes portadores de insuficiência renal crônica terminal que mais tem crescido nos últimos cinco anos. Nos Estados Unidos, a DPA compreende 40% dos pacientes em diálise peritoneal e, no Japão, 20%³. No nosso meio, ainda é bastante incipiente, principalmente devido a dificuldades relacionadas ao custeio do tratamento.

Segundo Twardowski⁴, a causa mais comum de mudar um paciente de programa de DPAC (diálise peritoneal ambulatorial contínua) para DPCC é a necessidade de aumentar a eficiência de remoção de solutos, já que a DPCC permite maior flexibilidade na prescrição do esquema de diálise. Já a causa mais comum para transferir um paciente de programa de DPAC para DPN está relacionada com pacientes caracterizados como altos transportadores no teste de equilíbrio peritoneal, que apresentam ultrafiltração inadequada. Estes pacientes necessitam de ciclos curtos para otimizar a ultrafiltração e não podem ter o ciclo longo diurno.

Existem outras indicações médicas de DPA, além da melhoria de qualidade de vida que a técnica proporciona, por liberar o paciente ou seu acompanhante da necessidade de realizar diversas trocas diurnas de solução de diálise: presença de hérnias e vazamento de solução de diálise, pois na posição supina a pressão hidrostática na cavidade peritoneal é menor.

É importante enfatizar a importância do padrão de transporte peritoneal, determinado pelo teste de equilíbrio peritoneal, na escolha da modalidade de diálise peritoneal a ser indicada, principalmente quando o paciente perde completamente a função renal⁴. Os pacientes alto-transportadores são candidatos ideais para técnicas com ciclos curtos, como já salientado anteriormente. Os pacientes médio-alto-transportadores são candidatos a qualquer tipo de técnica de diálise peritoneal. Os pacientes médio-baixo-transportadores podem ser mantidos inicialmente no sistema

de DPAC com quatro trocas de 2 litros, porém, eles irão requerer uma modificação na prescrição do esquema de diálise, com maior frequência de trocas ou maior volume de infusão de solução de diálise à medida que a função renal é perdida, particularmente nos pacientes com grande porte físico. Finalmente, pacientes baixo-transportadores têm boa capacidade de ultrafiltração na técnica de DPAC, porém desenvolvem frequentemente sintomas de diálise inadequada quando perdem a função renal. Estes pacientes não são bons candidatos para modalidades com ciclos curtos.

A National Kidney Foundation, no seu programa de melhoria de qualidade de diálise nos Estados Unidos (DOQI – Dialysis Outcomes Quality Initiative)⁵, estabeleceu os seguintes objetivos para pacientes em DPIN: KT/V de 2,2 e depuração semanal de creatinina de 66 litros/1,73m². Para DPCC: KT/V de 2,1 e depuração semanal de creatinina de 63 litros/1,73m². Estas recomendações foram baseadas em opiniões de um grupo de especialistas que participaram deste programa, pois não existem dados correlacionando a dose de diálise em APD com morbidade e mortalidade dos pacientes.

Teoricamente, existe uma diferença de 8% entre a capacidade de depuração da DPAC e da DPIN. Esta diferença é baseada no cálculo que descreve um aumento de 200% na necessidade de depuração em hemodiálise para atingir a mesma remoção de soluto da DPAC (KT/V de 4,0 na hemodiálise e 2,0 na DPAC)⁶. Portanto, foi assumido que a dose de DPIN deverá ser 8% maior do que a da DPAC (108% de 2,0 = 2,16, arredondado para 2,2). Foi também assumido que a dose de DPCC teria que ser intermediária entre a da DPAC e a da DPIN.

De um modo empírico, a National Kidney Foundation – DOQI⁵ recomenda, no sentido de se obter adequado KT/V em DPCC para pacientes com ritmo de filtração glomerular superior a 2ml/min, os seguintes esquemas de diálise de acordo com a superfície corpórea (SC) dos mesmos:

SC < 1,7m² - 4 × 2 litros (9 horas/noite) + 2 litros/dia

SC de 1,7 a 2m² - 4 × 2,5 litros (9 horas/noite) + 2 litros/dia

SC > 2m² - 4 × 3 litros (9 horas/noite) + 3 litros/dia

Se o ritmo de filtração glomerular for menor que 2ml/min, os seguintes esquemas de DPCC são recomendados de acordo com a superfície corpórea (SC) dos pacientes:

SC < 1,7m² - 4 × 2,5 litros (9 horas/noite) + 2 litros/dia

SC de 1,7 a 2m² - 4 × 3 litros (9 horas/noite) + 2,5 litros/dia

SC > 2m² - 4 × 3 litros (10 horas/noite) + 2 × 3 litros/dia (considerar transferência para hemodiálise).

A DPIN está indicada apenas para pacientes alto-transportadores ou pacientes em início de programa com boa função renal residual.

O método mais utilizado para monitorizar o KT/V semanal consiste na coleta de uma amostra de sangue do volume total da solução de diálise drenada num período de 24 horas e do volume urinário de 24 horas. A concentração de uréia é determinada nestes fluidos. A seguir, calcula-se a depuração peritoneal de uréia num período de 24 horas e a depuração renal de uréia no mesmo período. Então, soma-se as duas depurações e divide-se este valor pelo volume de distribuição de uréia para se obter o KT/V de um dia. O KT/V semanal é obtido, multiplicando-se o valor do KT/V de um dia por 7. Recomenda-se utilizar a equação de Watson⁷ ou de Hume⁸ para o cálculo do volume de distribuição de uréia.

Uma alternativa para a determinação do KT/V semanal, no sentido de evitar o armazenamento de todo o volume de solução de diálise drenado nas 24 horas, consiste na coleta de pequenas amostras de solução de diálise de cada troca, combinada com a anotação do paciente do tempo de duração e do volume drenado de cada troca. Este método implica num maior número de dosagens de uréia⁹.

A amostra de sangue deverá ser obtida no meio do período em que a cavidade peritoneal encontra-se vazia nos pacientes em DPIN e, nos pacientes em DPCC, a amostra de sangue deverá ser colhida no meio do ciclo diurno.

Uma técnica simples para avaliação rotineira do KT/V consiste na determinação da relação d/p (solução de diálise/plasma) de uréia de um único ciclo curto, combinado com a anotação do número de trocas, tempo de cada ciclo e volume drenado por ciclo⁶. A depuração semanal de creatinina pode ser obtida utilizando um destes três métodos de coleta de solução de diálise.

Nas modalidades com ciclos curtos, existe uma discrepância entre o KT/V semanal e a depuração semanal de creatinina¹⁰. A uréia tem peso molecular de 60 daltons e equilibra mais rapidamente do que a creatinina, que pesa 112 daltons. Em situações de ciclos curtos, a relação d/p de creatinina sobre a d/p de uréia é menor e, nos ciclos muito prolongados (4 a 12 horas), pode atingir a unidade, dependendo das características de transporte peritoneal de soluto. Devido ao fato de a depuração por troca ser igual ao produto da relação d/p pelo volume drenado de solução de diálise, a depuração de uréia será maior do que a de creatinina nos ciclos curtos. Portanto, ao se transferir um paciente de um programa de DPAC para um programa de DPIN, mantendo-se o mesmo KT/V, a depuração semanal de creatinina será

reduzida. Como a DPCC utiliza uma combinação de ciclos curtos e longos, a redução da depuração de creatinina será menor, quando se transfere um paciente de DPAC para DPCC, mantendo-se o KT/V constante.

Algumas vezes, no sentido de otimizar a depuração de solutos principalmente em pacientes grandes e sem função renal residual, é necessária uma maior flexibilidade do esquema de diálise. Diaz-Buxo¹¹ criou o conceito conhecido como "PD Plus", utilizado pela Fresenius, que consiste na adição ao esquema normal de DPCC de uma troca no início da noite, realizada pela cicladora, sem a necessidade de o paciente manter-se ligado a ela.

Em 1996 um comitê de especialistas reunidos pela Baxter Healthcare Corporation¹² ofereceu as seguintes recomendações no sentido de orientar a prescrição de diálise peritoneal: 1. usar grandes volumes de solução de diálise; 2. prescrever terapias contínuas, mantendo a cavidade peritoneal repleta durante o dia com trocas adicionais diurnas se for necessário; 3. evitar cavidade vazia durante o dia, exceto quando os pacientes forem alto-transportadores e 4. maximizar a duração dos ciclos de modo a diminuir o número de ciclos.

Concluindo, a DPA permite ao nefrologista uma maior flexibilidade de prescrição, por meio do gerenciamento do número de trocas e da duração dos ciclos noturnos. A maioria dos pacientes em DPA podem ser tratados com a utilização de cerca de 12 a 14 litros de solução de diálise por dia, executando de três a quatro trocas noturnas (7-10 litros) e uma a duas trocas diurnas, dependendo das condições de transporte da membrana peritoneal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TWARDOWSKI ZJ: Peritoneal dialysis glossary. II. *Perit Dial Int* 8:15-17, 1988.
2. TWARDOWSKI ZJ: Peritoneal dialysis glossary. III. *Perit Dial Int* 10:173-175, 1990.
3. KHANNA R: Automated PD (APD). *Perit Dial Today* (Highlights of the 17th Annual Conference on Peritoneal Dialysis in Denver, Colorado, February 1997) 3(1): 1e 6, 1997.
4. TWARDOWSKI ZJ: PET - a simpler approach for determining prescriptions for adequate dialysis therapy, in: *Advances in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. Proceedings of Tenth Annual CAPD Conference, Dallas, Texas, February 1990*, edited by Khanna R, Nolph KD, Prowant BF, Twardowski ZJ, Oreopoulos DG, Toronto, Peritoneal Dialysis Bulletin, Inc., 1990, pp 186-191.
5. NKF-DOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR PERITONEAL DIALYSIS ADEQUACY. *Am J Kidney Dis* 30: S67-S136, 1997.
6. GOTCH FA, KEEN M: Kinetic modeling in peritoneal dialysis, in: *Clinical Dialysis*, 3rd ed, edited by Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, East Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, pp 343-375.
7. WATSON PE, WATSON ID, BATT RD: Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 33:27-39, 1980.
8. HUME R, WEYERS E: Relationship between total body water and surface area in normal and obese subjects. *J Clin Pathol* 24: 234-238, 1971.
9. SMITH L, FOLDEN T, YOUNGBLOOD B, PANLILIO F, GOTCH F: Clinical evaluation of a peritoneal dialysis kinetic modeling set. *Adv Perit Dial* 12: 46-48, 1996.
10. NOLPH KD, TWARDOWSKI ZJ, KESHAVIAH PK: Weekly clearances of urea and creatinine on CAPD and NIPD. *Perit Dial Int* 12: 298-303, 1992.
11. DIAZ-BUXO J: Enhancement of PD: The PD Plus Concept. *Am J Kidney Dis* 27(1): 92-98, 1996.
12. BLAKE P, BURKART JM, CHURCHIL DN, DAUGIRDAS J, DEPNER T, HAMBURGER RJ, HULL AR, KORBERT SM, MORAN J, NOLPH KD, OREOPOULOS DG, SCHREIBER M, SODERBLOOM R: Recommended clinical practices for maximizing peritoneal dialysis clearances. *Perit Dial Int* 16: 448-456, 1996.

MECANISMOS DE DEFESA PERITONEAL EM PACIENTES EM DPAC

José Hermogenes Rocco Suassuna
Egivaldo Fontes Ribamar



INTRODUÇÃO

Investigações sobre a defesa peritoneal humana sempre foram domínio tradicional dos cirurgiões^{1,2}. Porém, com o advento da diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), um número significativo de publicações sobre defesa peritoneal passou a ter conexão com a nefrologia. Indubitavelmente, o principal fator responsável foi a ampla aceitação da DPAC como método dialítico. Outros fatores relevantes incluíram: o uso de um cateter permanente com facilidade de acesso ao ambiente peritoneal, a importância da peritonite como fator de morbidade na diálise, o tradicional interesse dos nefrologistas por imunologia e imunopatologia e, principalmente, o desenvolvimento de novas tecnologias de pesquisa (anticorpos monoclonais, cultura de células, biologia molecular etc.), que possibilitaram observações inéditas, com detalhe previamente inatingível. A investigação da defesa peritoneal na DPAC inovou ao endereçar a complexidade adicional representada pela condição urêmica e pela diálise. Das variáveis pertinentes à defesa peritoneal de pacientes em DPAC, merecem destaque a conexão da cavidade peritoneal à superfície da pele, a presença de um corpo estranho intraperitoneal, a influência do ambiente urêmico sobre a defesa do hospedeiro, a instilação de um líquido não-fisiológico na cavidade peritoneal e a depleção constante de componentes da defesa humoral e celular do peritônio.

CAVIDADE PERITONEAL

Didaticamente é possível dividir a membrana peritoneal em três camadas: mesotélio, interstício e endotélio³. A superfície peritoneal é coberta por uma monocamada de células poligonais achatadas de origem mesenquimal, o mesotélio. Abaixo da membrana basal observa-se uma faixa estreita de interstício composta por um estroma relativamente acelular, integrado por fibras colágenas e matriz mucopolissacarídica⁴. A espessura intersticial é variável, sendo pouco nítida a transição para os tecidos profundos (músculo ou tecido adiposo)^{4,5}. A certa distância do mesotélio, estruturas vasculares (arteríolas, vênulas, capilares e linfáticos) dispersam-se no interstício.

O peritônio comporta-se como uma membrana semipermeável que permite o fluxo bidirecional de água e pequenos solutos entre a cavidade peritoneal e o compartimento vascular⁶. Solutos com raio molecular acima de 30Å (por exemplo, proteínas) apresentam transporte assimétrico; após atingirem a cavidade, retornam ao plasma por via linfática^{6,7}. A cavidade peritoneal normal contém cerca de 50ml de líquido claro e ligeiramente viscoso. A concentração protéica total corresponde a cerca de 80% dos valores séricos⁸, mas os valores individuais variam inversamente com o peso molecular de cada proteína⁸⁻¹¹.

A cavidade peritoneal humana apresenta contagens celulares totais na faixa de 1 a 10×10^6 ¹²⁻¹⁶. Parte da população residente é composta de célu-

las do sistema fagócito-mononuclear, com percentuais que variam entre 45 e 90% do total. O percentual de linfócitos T varia inversamente ao dos macrófagos, de forma que, dependendo do estudo, elas representam 10 a 50% do total observado. Células encontradas com menor freqüência incluem linfócitos B, células "natural killer" (NK), neutrófilos, eosinófilos, mastócitos e células mesoteliais.

PERITONITES

Em condições normais, o peritônio é estéril. Embora haja proximidade anatômica com a superfície cutânea e os tratos gastrointestinal e urogenital, ele isola-se por barreiras de tegumento e interstício que correspondem ao primeiro e mais importante mecanismo de defesa peritoneal. Tradicionalmente, classificam-se as peritonites em primárias e secundárias^{17,18}. As primárias não mostram fonte clinicamente óbvia de contaminação e, por isso, também são chamadas de espontâneas. Nas peritonites secundárias, existe foco de contaminação evidente, decorrente de soluções de continuidade na barreira tegumentar.

As peritonites primárias costumam ser causadas por agente etiológico único, em geral uma bactéria aeróbia. O elemento unificador entre os grupos de pacientes propensos a desenvolvê-las é a presença de ascite. A maioria dos casos ocorre em duas situações clínicas: síndrome nefrótica e doença hepática¹⁸. É grande a variedade de doenças ou lesões subjacentes causadoras de peritonites secundárias. A maioria decorre de soluções de continuidade na parede das vísceras ocas abdominais, devido a lesões inflamatórias, infecciosas ou traumáticas. Como o número de diferentes espécies bacterianas no trato gastrointestinal pode atingir algumas centenas¹⁹, a flora das peritonites secundárias costuma ser polimicrobiana²⁰. Contudo, a infecção se acompanha por uma grande simplificação etiológica. Nas peritonites cirúrgicas, a média é de apenas 3,9 espécies por paciente²¹.

Por ser resultado de fonte de contaminação óbvia (geralmente cutânea), a peritonite da DPAC é essencialmente uma peritonite secundária. Todavia, certas características, como o líquido intraperitoneal, aproximam-na das peritonites primárias. Não é de estranhar que ela tenha sido classificada como peritonite primária²² ou como peritonite secundária¹⁸. Outros autores, com os quais concordamos, crêem que a peritonite da DPAC possui características únicas que justificam a criação de uma terceira categoria: a peritonite da diálise^{23,24}.

A incidência de peritonite, que nos primórdios da CAPD era de um episódio a cada três meses de diálise^{25,26}, diminuiu no presente para um epi-

sódio a cada 18 a 24 meses de tratamento²⁷. Isto ocorreu por diversos fatores. A introdução do sistema fechado, com o dialisado contido em bolsas plásticas colapsáveis, diminuiu o número de conexões no circuito de diálise e reduziu as portas de entrada de microrganismos²⁸. Posteriormente, houve melhora na seleção e treinamento dos pacientes²⁹ e, mais recentemente, na tecnologia dos conectores e equipos de transferência²⁷. Apesar de a sobrevida técnica da DPAC ter aumentado à medida que diminuiu a incidência de peritonite³⁰, a peritonite permanece como a causa mais importante de interrupção da diálise peritoneal^{29,31}.

MECANISMOS DE DEFESA NAS PERITONITES PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS

VIRULÊNCIA, DOSE INFECTANTE E MECANISMOS DE DEFESA

No peritônio de coelhos ou camundongos, a inoculação intraperitoneal (IP) de 10 ou menos unidades formadoras de colônias (UFC) de pneumococos encapsulados é invariavelmente fatal^{32,33}. Em contraste, quando outras espécies de bactérias são inoculadas na cavidade peritoneal (por exemplo: *S. aureus* ou *E. coli*), observa-se um efeito dose-dependente. Em ratos, a inoculação IP de mais de 10⁸ UFC é letal, enquanto doses inferiores não resultam em mortalidade apreciável^{34,35}. Seis horas após a inoculação de IP de uma dose subletal de *E. coli*, observa-se diminuição de cinco pontos logarítmicos nas contagens bacterianas peritoneais³⁵, que é seguida de retorno à esterilidade ao final de 72 horas³⁶. Isto indica que a peritonite não é uma consequência inevitável da contaminação peritoneal. Germes penetram no peritônio e são eliminados, sem causar inflamação.

Após adentrar o peritônio, os microrganismos determinam eventos que culminam com sua proliferação ou destruição pelos mecanismos de defesa do hospedeiro³⁴. De um lado, encontram-se propriedades intrínsecas dos invasores: sua velocidade de multiplicação no ambiente peritoneal³⁷, a presença de cápsulas, de toxinas e de outros fatores de virulência³⁷. Em oposição, encontram-se as defesas do hospedeiro. Existem ainda variáveis intrínsecas ao sistema, como as proporções relativas entre germes e células de defesa^{34,38}. Um outro fator a ser considerado é a dose infectante, representada pelo tamanho do inóculo. Um microrganismo pouco virulento pode sobreviver e causar infecção caso o inóculo seja elevado o suficiente para dificultar sua eliminação pela defesa local. Por outro lado, inóculos pequenos, mesmo de germes virulentos, tendem a ser varridos do ambiente peritoneal.

Por definição, microrganismos virulentos não necessariamente são os que causam mais injúria, mas são os que possuem capacidade de sobrepujar condições adversas específicas do ambiente³⁹. Espécies bem sucedidas apresentam maior aptidão para obter nutrientes ou possuem atributos para suplantar as defesas peritoneais. A virulência não é exclusivamente dependente do microrganismo. Um patógeno para determinada espécie ou estirpe pode ser inócuo para outra. A título de ilustração, ao contrário de coelhos e camundongos, cobaias são resistentes à infecção por pneumococos, mesmo quando introduzidos diretamente no peritônio³⁷. Uma manifestação de virulência distinta ocorre quando o microrganismo encontra um *habitat* ecologicamente favorável. Apesar da presença de mecanismos eficazes de defesa e até de uma capacidade de multiplicação relativamente lenta, o microrganismo sobrevive e prolifera. Nas peritonites cirúrgicas, um exemplo é a dificuldade de eliminação de bactérias em coágulos de fibrina^{40,41}. Embora menos ativa metabolicamente, a bactéria no interior do coágulo encontra-se ao abrigo dos mecanismos de defesa locais.

A eficácia da defesa do peritônio deriva da soma de mecanismos diversos cuja importância varia de acordo com o agente infectante. Eles incluem um ambiente físico-químico relativamente inóspito (por exemplo: baixo potencial de oxirredução), a pouca disponibilidade de nutrientes essenciais (por exemplo: ferro), a presença de substâncias humorais bactericidas, a depuração linfática, o seqüestro em fibrina, mecanismos de opsonização e fagocitose e, eventualmente, mecanismos de defesa envolvendo imunidade antimicrobiana específica^{37,42-44}. Exemplos da capacidade de defesa do peritônio são observados na contaminação sem desenvolvimento de peritonite que ocorre após a punção inadvertida de alça abdominal durante um procedimento diagnóstico, ou na contaminação de pequena monta que sempre ocorre nas cirurgias intraperitoneais⁴⁵. De modo semelhante, a simplificação etiológica que se observa nas peritonites fecais indica que as defesas peritoneais são capazes de eliminar a maioria das espécies contaminantes^{22,46}. A defesa peritoneal também é importante na resolução de uma infecção instalada. Em estudos experimentais, bactérias capazes de inicialmente multiplicar-se na cavidade peritoneal, têm sua proliferação sustada e são eliminadas após a mobilização das defesas locais^{34,36}. A sobrevivência de pacientes com peritonites graves tratados sem cirurgia ou antibióticos no início desse século por Fowler também ilustra este aspecto⁴⁷.

A diminuição das contagens microbianas nas peritonites experimentais é explicada principal-

mente pela mobilização de três categorias de mecanismos de defesa que atuam de forma complementar (Tabela 26.1)^{2,41}. Num primeiro tempo, atuam a depuração linfática peritoneal (a partir de estomas presentes no peritônio subdiafragmático) e a fagocitose pelos macrófagos residentes^{34,48}. Posteriormente, ocorre influxo de polimorfonucleares e mobilizam-se outros mecanismos, como o bloqueio mecânico, que contém a disseminação da infecção^{28,34,36,41}.

Tabela 26.1 – Mecanismos de Defesa do Hospedeiro nas Peritonites Experimentais.

Tipo de mecanismo	Exemplo
Remoção de partículas infectantes	Absorção linfática subdiafragmática
Seqüestro dos microrganismos e restrição do acesso à circulação sistêmica	Aprisionamento em fibrina, íleo paralítico, contenção pelo omento
Inativação dos microrganismos <i>in situ</i>	Bacteriólise pelo complemento, fagocitose, morte intracelular

MODELO GERAL DAS PERITONITES

Nas peritonites primárias e secundárias, as interações entre microrganismos e defesa peritoneal podem ser representadas por um modelo gráfico (Fig. 26.1). Segundo o modelo, a cavidade peritoneal é um compartimento estéril e sua contaminação (exposição epidemiológica) decorre de lesões nas barreiras tegumentares. O confronto entre a agressão microbiana (virulência e dose infectante) e as defesas peritoneais determina a evolução do processo. Quando a defesa peritoneal supera a contaminação, ou quando controla tardiamente a peritonite, a cavidade peritoneal recupera a esterilidade. A integridade estrutural da membrana peritoneal é comprometida na infecção. Nesses casos, o dano peritoneal pode ser permanente ou apenas transitório. O modelo, permite as seguintes previsões:

1. A importância das barreiras naturais: a infecção resulta de uma ruptura na integridade da membrana peritoneal.
2. A importância da dose infectante: a peritonite não é consequência inexorável da contaminação peritoneal. Inóculos pequenos são eliminados. Uma dose infectante maciça sobrepuja as defesas e resulta em peritonite clínica.
3. A virulência do agente infectante: microrganismos virulentos são aqueles especialmente adaptados para sobreviver no ambiente peritoneal,

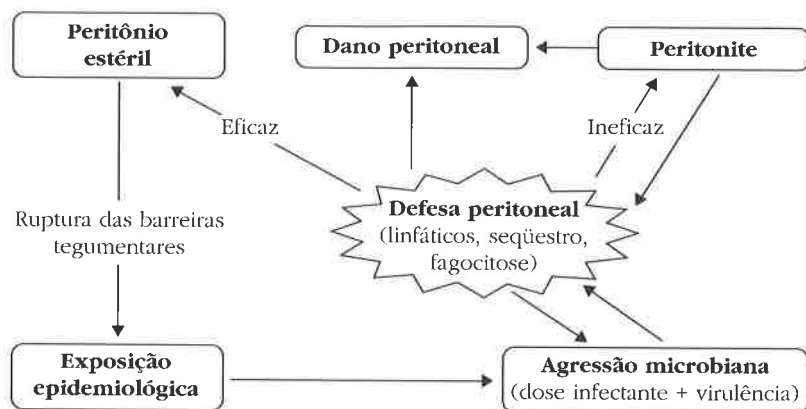


Figura 26.1 – Modelo geral das peritonites.

tendo atendidas suas exigências nutricionais e evadindo-se das defesas locais e sistêmicas.

4. A qualidade da defesa peritoneal: germes invasores encontram uma série de obstáculos que coletivamente correspondem aos mecanismos de defesa peritoneal. Deficiências no funcionamento destes mecanismos determinam suscetibilidade à infecção. Isto é válido na competição entre microrganismos numa infecção poli-microbiana, assim como em hospedeiros com suscetibilidade específica para determinados microrganismos (por exemplo: nefróticos e cirróticos).

A maior diferença entre as peritonites ocorre na contribuição relativa de cada variável. Nas primárias, o hospedeiro apresenta deficiência imunológica que permite a penetração do microrganismo no ambiente peritoneal. A intensidade da exposição ao microrganismo invasor é pequena, mas a infecção se instala pela deficiência associada na defesa local. Na peritonite secundária, os mecanismos de defesa estão íntegros. O principal fator determinante é a exposição epidemiológica maciça que subverte as defesas peritoneais. As ações patogênicas das bactérias derivam da produção de endotoxinas ou exoenzimas liberadas maciçamente nos tecidos e na corrente sanguínea do hospedeiro⁴⁹. Clinicamente, a infecção apresenta-se de forma explosiva e se associa com manifestações sistêmicas severas.

MECANISMOS DE DEFESA PERITONEAL EM PACIENTES EM DPAC

REMOÇÃO OU DEPURAÇÃO DE MICRORGANISMOS DA CAVIDADE PERITONEAL

Em peritonites experimentais, a administração do inóculo diluído em volumes crescentes de líquido

diminui a depuração diafragmática de bactérias, assim como seu acesso à corrente sanguínea^{50,51}. Contudo, a retenção das bactérias na cavidade peritoneal não é benéfica para o hospedeiro. O percentual de bactérias não-fagocitadas e a mortalidade aumentam em paralelo com o volume de líquido introduzido na cavidade, a despeito de a dose infectante permanecer inalterada⁵². Três mecanismos são apontados para justificar estes resultados: diluição de opsoninas, diminuição nas concentrações de fagócitos e bactérias na fase líquida e comprometimento da fagocitose de superfície⁵².

O sistema diafragmático de drenagem linfática permite o retorno das células intraperitoneais para a circulação sistêmica e órgãos linfóides⁵³. Em camundongos, demonstrou-se a capacidade dos macrófagos peritoneais de retornar à circulação sistêmica através do sistema linfático torácico e dos linfonodos paratímicos⁵⁴. No mesmo estudo, observou-se que macrófagos peritoneais reinjetados na circulação periférica alojam-se preferencialmente no baço, mas tendem a retornar ao local de origem quando existe inflamação peritoneal⁵⁴. Estes achados sugerem que, em teoria, eventos relacionados à defesa contra as peritonites podem ocorrer em locais diversos do ambiente peritoneal. Uma possibilidade interessante é a ativação extraperitoneal de células do sistema imune que retornariam ao peritônio para exercer funções de defesa⁵⁵.

Nos intervalos entre a drenagem de uma bolsa e a infusão da próxima, o volume peritoneal decresce para um resíduo de aproximadamente 250ml⁵⁶. Como o fluxo transdiafragmático é saturável com pequenos volumes intraperitoneais, a velocidade de remoção do líquido intraperitoneal é constante⁵⁷. Na dependência de o indivíduo estar em posição ortostática ou supina, ela varia entre 1,0 e 1,5ml/min^{56,58}. Um cálculo simples in-

dica que, diariamente, um paciente em DPAC absorve, por via linfática, algo entre 1.400 e 2.000ml de líquido peritoneal. Embora considerável, este volume representa cerca de 15% do líquido que circula diariamente na cavidade. Ignora-se se ele é suficiente para produzir impacto sobre a pequena concentração de bactérias presentes no líquido peritoneal contaminado⁵⁹. Recentemente a drenagem transdiafragmática foi considerada insignificante na defesa do peritônio dialisado⁶⁰.

Pacientes em DPAC apresentam uma segunda via de depuração peritoneal⁶¹. Cada troca remove cerca de 90% do líquido presente na cavidade, o que pode representar um mecanismo de defesa análogo ao esvaziamento da bexiga durante a micção. Com base na velocidade de crescimento bacteriano no efluente peritoneal, calculou-se que é necessário um volume residual superior a 200ml para permitir o crescimento de *S. aureus* no interior da cavidade peritoneal. Estafilococos coagulase-negativos somente seriam capazes de multiplicar-se em um volume residual superior a 800ml⁶¹. Estes resultados sugerem que a colonização bacteriana seria praticamente impossível, caso o estabelecimento da infecção dependesse exclusivamente dos germes flutuantes no líquido peritoneal. Possivelmente a infecção depende da existência de outras populações de germes, talvez aderidas ao cateter ou à superfície do mesotélio.

SEQÜESTRO DOS MICRORGANISMOS E RESTRIÇÃO DO ACESSO À CIRCULAÇÃO SISTÊMICA

A fibrinogênese peritoneal é desencadeada por três fatores: exsudato rico em fibrinogênio, presença de ativadores da coagulação e disfunção da fibrinólise mesotelial⁶². Em peritonites secundárias, a geração de fibrina ajuda a conter a infecção. Este efeito provavelmente seja menos importante na DPAC. Não apenas a infecção tende, desde o princípio, a ser generalizada, como o volume de líquido distribui-se entre vísceras e estruturas intraperitoneais, dificultando as adesões. Apesar disso, pacientes em DPAC com peritonites secundárias ocasionalmente são capazes de bloquear perfurações do trato digestivo^{63,64}.

Estafilococos aderem com facilidade a coágulos de fibrina⁶⁵. Além disso, a coagulase do *S. aureus*, converte fibrinogênio em fibrina na presença de um "fator coagulase-reativo" presente no plasma⁶⁶. Um fator semelhante aparenta existir no dialisado efluente, pois sua incubação com *S. aureus* gera coágulos de fibrina¹¹. Como bactérias envoltas em fibrina multiplicam-se e disseminam-se com dificuldade⁴¹, esse mecanismo pode ser

importante para a defesa peritoneal em pacientes em DPAC. Todavia, o *S. aureus* pode utilizar redes de fibrina para escapar à fagocitose⁶⁷. A adição de uroquinase em testes de opsonização para *S. aureus* no efluente peritoneal resulta em grande elevação da eficiência da fagocitose¹¹. Com menor intensidade, efeito semelhante é observado na opsonofagocitose de estafilococos coagulase-negativos. Presumivelmente, o efeito é mediado pela dissolução da fibrina que protege as bactérias do contato com os fagócitos.

INATIVAÇÃO E DESTRUIÇÃO DE MICRORGANISMOS NA CAVIDADE PERITONEAL DE PACIENTES EM DPAC

A realização da DPAC introduz novas variáveis no confronto entre germes invasores e defesa peritoneal. Uma delas é a instilação de dois litros de uma solução cristalóide artificial em uma cavidade que normalmente continha 50ml de uma solução colóide fisiológica. Outro fator importante é a natureza contínua do processo de drenagem extracorpórea das substâncias dissolvidas no efluente. Para entender a contribuição destas variáveis, é interessante separar os efeitos sobre a imunidade humoral e a mediada por células.

Defesa humoral e opsonização

Um paciente em DPAC tem o peritônio irrigado, repetitivamente, com uma solução eletrolítica desprovida de proteínas. Devido à diluição das proteínas presentes no líquido residual, a concentração protéica atinge o nível mais baixo logo após a infusão do dialisado. Com o passar do tempo, a concentração protéica aumenta, seguindo o gradiente de concentração entre o plasma e o líquido peritoneal e guardando relação inversa com o peso molecular de cada proteína⁷.

A drenagem cíclica do efluente causa depleção de proteínas. Diariamente um paciente perde cerca de 10g de proteína na diálise^{11,68-71}. Seja por diluição, transferência lenta através da membrana ou depleção, o resultado final é que, à semelhança da ascite de portadores de síndrome nefrótica e de cirrose, pacientes em DPAC apresentam baixos níveis de opsoninas e de outras substâncias antimicrobianas no líquido peritoneal. Mesmo nas trocas longas, as concentrações das principais opsoninas peritoneais (IgG, C₃ e fibronectina) atingem apenas 0,5 a 3,0% do valor do plasma^{72,73}.

A capacidade de opsonização do efluente peritoneal *in vitro* é insuficiente para a fagocitose de estafilococos coagulase-negativos e *E. coli*^{10,74-78}. Todavia, para comprovar que a deficiência de ati-

vidade opsônica compromete a defesa peritoneal de pacientes em DPAC, também é preciso demonstrar correlação com o risco de peritonite. Ao longo dos anos, procurou-se correlacionar o risco de peritonite com a atividade opsônica do efluente^{10,75}, com as concentrações das várias opsoninas^{13,79-81} e com a atividade opsônica total e mais as diferentes opsoninas^{78,82}. Os resultados dessas observações retrospectivas foram discordantes: ocasionalmente, detectaram-se correlações envolvendo um ou mais indicadores de opsonização, mas o parâmetro variou entre as séries. Um estudo multicêntrico retrospectivo não detectou correlação entre os níveis de IgG no efluente e a ocorrência de peritonite⁷⁹. Um estudo prospectivo recente também não detectou correlação entre os níveis de opsoninas no dialisado e a suscetibilidade às peritonites⁷³.

A prova final da relação entre a atividade opsônica peritoneal e o risco de peritonite seria manipular as opsoninas peritoneais (por imunização passiva ou ativa) e aferir o efeito sobre as taxas de peritonite. A solução mais simples é a instilação peritoneal de imunoglobulinas. Essa abordagem foi investigada por dois grupos, exclusivamente em pacientes com altas taxas de peritonite^{83,84}. Em ambos pareceu ocorrer resposta positiva. Entretanto, houve discordância quanto ao subgrupo beneficiado. O subgrupo que auferiu benefício em dos estudos foi o de pacientes com concentração peritoneal de IgG inferior a 5mg/dl⁸³, o que representa menos de 10% da população em DPAC¹¹. O benefício observado no outro estudo ocorreu, paradoxalmente, no subgrupo de pacientes com níveis elevados de IgG no efluente⁸⁴. Outros autores não conseguiram reproduzir estas observações¹¹. Além dos resultados duvidosos, o tratamento com imunoglobulinas é caro e apresenta efeitos adversos potenciais.

O quadro relativo à imunização ativa é semelhante ao da passiva. As tentativas de imunização buscaram imunidade protetora contra os estafilococos, agentes causais mais frequentes das peritonites. A abordagem encontra fundamento clínico na elevação dos níveis de anticorpos contra estruturas microbianas, detectados naturalmente após a recuperação das peritonites⁸⁵. No estudo pioneiro, sem grupo controle, observou-se efeito benéfico sobre peritonites em geral e, particularmente, sobre a peritonite por *S. aureus*⁸⁶. Um estudo prospectivo multicêntrico subsequente falhou em detectar efeito benéfico⁸⁷. As concentrações totais de imunoglobulinas e de complemento do dialisado mantiveram-se inalteradas, embora tenha havido elevação dos anticorpos específi-

cos para *S. aureus*. Não houve, porém, aumento da atividade opsônica do efluente e o crescimento do *S. aureus in vitro*, incubado com efluente, não divergiu do observado no grupo não-vacinado⁸⁷. Até que novas vacinas sejam avaliadas, não parece existir uma maneira clinicamente efetiva de estimular a imunidade humoral na cavidade peritoneal humana⁶⁰.

A razão para a ausência de correlação entre opsonização e ocorrência de peritonite pode ser uma ou mais das seguintes: amostragem pequena, levantamento retrospectivo, seleção de pacientes por corte temporal transversal, diversidade das variáveis estudadas, diversidade de ensaios empregados nos laboratórios para quantificar a mesma variável, diferenças de requisitos de opsonização para estirpes distintas de bactérias ou deficiências no processo de imunização (antígenos impróprios, dose ou via de imunização inadequada e deficiência de resposta em pacientes urêmicos). Uma explicação alternativa é que talvez a imunidade humoral não tenha importância crítica para a defesa do peritônio.

Diluição de nutrientes e crescimento bacteriano

A maioria das investigações sobre a diluição de substâncias no dialisado investigou efeitos negativos sobre a defesa do hospedeiro. Em teoria, os germes contaminantes também podem ser afetados. O dialisado comercial apresenta osmolalidade elevada, é ácido e carece de ferro e de fontes de nitrogênio. Por tais razões, é incapaz de sustentar o crescimento *in vitro* dos principais agentes etiológicos das peritonites⁸². É possível que a deficiência de nutrientes represente um mecanismo de defesa específico dos pacientes em DPAC⁸⁸.

As concentrações de proteínas e aminoácidos no dialisado aumentam com o tempo na cavidade. Mesmo assim, para cultivar bactérias no efluente é preciso suplementá-lo com meios de cultura^{61,87}. Sem suplementação, a maioria das bactérias causadoras de peritonite não se multiplica ou o faz lentamente^{10,89}. A exceção fica por conta da *Pseudomonas aeruginosa*⁸⁹, microrganismo que caracteristicamente possui poucas exigências nutritivas.

Parte da atividade antimicrobiana do dialisado efluente pode ser devida à carência de ferro⁹⁰. A adição de ferro (orgânico ou inorgânico) ou de desferroxamina (um sideróforo bacteriano) ao dialisado estimula o crescimento microbiano⁸⁹. Este achado abre a perspectiva de favorecer a defesa peritoneal com quelantes de ferro inaproveitáveis pelas bactérias. Note-se, neste sentido, que a capacidade de multiplicação do *S. epidermidis* no

efluente peritoneal apresenta correlação inversa ao conteúdo de transferrina, o principal quelante natural de ferro¹⁰.

Em publicação recente observamos que as células mesoteliais apresentam expressão constitutiva e uniforme do receptor de transferrina (TfR)⁵. Embora o TfR seja expresso por células em processo de replicação⁹¹, sua expressão mesotelial ubíqua sugere um papel fisiológico distinto. O TfR possui alta afinidade pelo seu ligante, permitindo a ligação de transferrina saturada mesmo quando esta se encontra em baixas concentrações no meio⁹¹. Por outro lado, a transferrina não-saturada é um inibidor potente do crescimento bacteriano⁹¹ e pode contribuir para tornar a cavidade peritoneal inóspita para os microrganismos invasores. A alta afinidade do TfR pela transferrina saturada poderia explicar suas baixas concentrações peritoneais e contribuir para a defesa do hospedeiro^{10,92}.

Fagócitos e células imunocompetentes no peritônio de pacientes em DPAC

Celularidade total e diluição pelo dialisado

Em recessos peritoneais, como os fundos de saco pélvicos e as goteiras parietocólicas, acumulam-se alguns mililitros de líquido com celularidade aproximada de 10^6 células/ml^{12,93}. A infusão do dialisado, obviamente acelular, introduz uma volumosa fase líquida. Inicialmente ocorre diluição das células previamente existentes. A seguir, com a movimentação, o líquido espalha-se pelo restante da cavidade. Células intracavitárias, juntamente com outras células que cruzam o mesotélio, incorporam-se progressivamente à fase líquida. Tal como ocorre com as proteínas, a celularidade do dialisado aumenta com o tempo de permanência⁹⁴. O efluente total de uma troca longa contém em média 10^7 células^{14,16,74,94-101}, a uma concentração de 10^3 a 10^4 células por mililitro⁹³. Embora a celularidade total aproxime-se do normal⁹⁵, a concentração é inferior em cerca de três pontos logarítmicos.

Maturação e renovação de macrófagos durante a DPAC

Ao deixar a circulação e penetrar a cavidade peritoneal, os monócitos sofrem uma série de alterações fenotípicas e funcionais que culminam no fenótipo típico do macrófago peritoneal. Muitas vezes é relativamente difícil definir o que é apenas amadurecimento e o que pode representar elevação da capacidade funcional dessas células. A natureza cíclica das trocas peritoneais origina ciclos de remoção extracorpórea das células em

suspensão no dialisado, seguidos por migração intraperitoneal de novas células. Parte destas, por sua vez, serão removidas na troca subsequente. Diariamente um paciente em DPAC perde até 4×10^7 macrófagos pelo peritônio⁹⁵. Em princípio, parece improvável que uma quantidade, que corresponde a apenas 1% da produção diária de monócitos¹², possa sobrecarregar a medula óssea. Contudo, certas evidências sugerem que a cinética de renovação e maturação dos macrófagos altera-se com a DPAC. Por exemplo, a mobilidade dos monócitos do sangue periférico de pacientes em DPAC é superior à de pacientes normais e assemelha-se aos monócitos que repovoam o sangue após uma sessão de leucoaférese⁹⁵. Além disso, macrófagos peritoneais de pacientes em DPAC apresentam padrões de distribuição de peroxidase endógena^{97,102}, atividade de esterase inespecífica, captação de precursores de eicosanóides e comportamento quimiotático⁹⁵ mais próximos a monócitos do sangue periférico do que macrófagos peritoneais normais. Nossos estudos¹⁶ e de outros^{103,104}, baseados em imunofenotipagem e citofluorimetria, também sugerem que pacientes em DPAC apresentam percentuais significativos de células imaturas na cavidade peritoneal.

Estado funcional e ativação de macrófagos peritoneais de pacientes em DPAC

Existe uma preocupação natural com o estado funcional dos macrófagos peritoneais na DPAC. A uremia compromete a capacidade microbicida dos macrófagos¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ e aumenta a suscetibilidade às infecções¹⁰⁸⁻¹¹⁰. A própria DPAC pode comprometer a eficácia das defesas do peritônio. O aspecto que recebeu maior atenção foi a capacidade de opsonofagocitose. Em geral, estudaram-se macrófagos suspensos em meio líquido (sem dialisado) e com concentrações ótimas de opsoninas (para corrigir para a baixa concentração no peritônio sob diálise). Nessas condições, a capacidade de fagocitose dos macrófagos peritoneais de pacientes em DPAC não aparenta estar comprometida de forma significativa^{14,16,74,95,96,111-114}. Ao invés de deficiência, o padrão de distribuição da peroxidase endógena (padrão exsudativo) nos macrófagos peritoneais de pacientes em DPAC sem peritonite é sugestivo de um processo inflamatório crônico¹⁰². Além disso, a expressão de IgG de superfície eleva-se nos macrófagos peritoneais, o que favorece a hipótese da ativação das defesas fagocíticas do peritônio^{16,114}.

Outros grupos também detectaram estimulação funcional em macrófagos peritoneais de pacientes em DPAC. Na comparação com monócitos, macrófagos recuperados do dialisado elevam a

expressão dos receptores Fc e C_{3a}, além dos antígenos HLA classe II e CD14¹⁰⁰. Da mesma forma que macrófagos alveolares de pacientes com sarcoidose em atividade¹¹⁵, macrófagos peritoneais obtidos de pacientes em DPAC sem peritonite clínica são capazes de apresentar antígenos para células T¹¹⁶. Recentemente observou-se que, em macrófagos de pacientes em DPAC, o aumento da capacidade fagocítica dos macrófagos peritoneais ocorre em paralelo com diminuição na atividade quimiotática para fMLP, mais uma característica de macrófagos ativados¹¹⁴.

Macrófagos peritoneais de pacientes com passado de peritonite (mas sem infecção atual) sintetizam a forma ativa da vitamina D₃^{117,118}, uma característica de macrófagos ativados com IFN- γ ou LPS¹¹⁹. Além disso, o efluente de pacientes sem peritonite é capaz de induzir a 1 α -hidroxilase de macrófagos peritoneais normais¹¹⁸. Não encontrada em monócitos circulantes e em macrófagos peritoneais obtidos antes do início da diálise¹⁵, a expressão de IL-2R (CD25) também indica estimulação dos macrófagos peritoneais¹⁶. Sabe-se que este antígeno é expresso em macrófagos alveolares de pacientes com sarcoidose e que são induzidos por citocinas, notadamente IFN- γ ¹²⁰.

Dados recentes indicam que, quando quiescentes em cultura, macrófagos peritoneais obtidos durante a DPAC liberam quantidades elevadas de IL-1 α e β , IL-6, IL-8 e TNF- α , que aumentam significativamente após estímulo com *S. epidermidis*^{121,122}. Por fim, um estudo longitudinal¹⁰⁴ mostrou que, ao longo do primeiro ano de DPAC, macrófagos cultivados apresentam aumentos progressivos na secreção espontânea e estimulada das citocinas inflamatórias TNF- α e IL-6. A secreção de derivados do ácido aracônico diminuiu significativamente, mas os níveis de PGE₂ e 6-ceto-PGF_{1 α} (presumivelmente oriundos das células mesoteliais) aumentaram com o tempo. Embora os mecanismos envolvidos e o significado fisiológico exato dessas alterações ainda esteja por ser elucidado, elas indicam um estado permanente de atividade inflamatória peritoneal¹⁰⁴.

As repercussões desse estado inflamatório crônico não parecem estar restritas ao peritônio. Em comparação com seus equivalentes em indivíduos normais e em urêmicos não-dialisados, os monócitos periféricos de pacientes em DPAC secretam quantidades significativas de β_2 -microglobulina, IL-6 e proteína amilóide A do soro (SAA)¹²³. A secreção dessas substâncias não diferiu entre os monócitos de pacientes em DPAC e os de pacientes em hemodiálise, onde os fenômenos de bioincompatibilidade costumam ser mais significativos.

Uma linha de investigação interessante procura determinar diferenças entre macrófagos peritoneais de pacientes com alta e baixa incidência de peritonite (AIP e BIP). Os critérios de inclusão de pacientes variam significativamente entre os autores, o que impossibilita uma comparação direta. Os primeiros relatos deram conta de diferenças, desfavoráveis para o grupo AIP, em diversos parâmetros funcionais dos macrófagos, incluindo extensão de migração espontânea, distância de quimiotaxia e as capacidades de fagocitose e de indução de morte intracelular de *S. aureus*^{124,125}. Contudo, publicações posteriores revelaram resultados contraditórios não havendo, no presente, consenso quanto a existência de anormalidades discriminantes entre os grupos AIP e BIP^{96,101,113,126}. Nossos achados revelaram relação inversa entre as taxas de peritonite e os marcadores de ativação pesquisados¹⁶. Quando os pacientes foram divididos em três grupos, observou-se associação crescente entre a frequência de peritonite e os parâmetros de ativação dos macrófagos. Como virtualmente todos os estudos (incluindo o nosso) foram de desenho em corte transversal, é impossível saber se as anormalidades observadas foram causa ou consequência das peritonites recorrentes.

Participação dos neutrófilos na defesa peritoneal

Em geral atribui-se aos neutrófilos um papel secundário na defesa antimicrobiana peritoneal de pacientes em DPAC. Normalmente estas células encontram-se ausentes do ambiente peritoneal de sorte que, como ocorre nas peritonites secundárias, os macrófagos são os únicos responsáveis pela atividade fagocítica no momento da contaminação peritoneal. Embora mobilizada tardiamente, existem indicações de que a resposta exsudativa peritoneal é importante para determinar o destino do desafio microbiano. Por exemplo, em estudos citológicos e microbiológicos longitudinais no efluente de pacientes em DPAC, é comum o isolamento de microrganismos e elevação intermitente da leucometria (por acúmulo de polimorfonucleares), sem desenvolvimento de peritonite clínica¹²⁷. Além disso, durante uma peritonite clinicamente manifesta, os granulócitos tornam-se rapidamente o tipo celular predominante no efluente¹²⁸.

Conforme ressaltado recentemente, o papel de macrófagos e neutrófilos na defesa peritoneal não é mutuamente exclusivo⁶⁰. Provavelmente a participação dos diferentes tipos celulares e da cada vez mais complexa "rede de citocinas peritoneais" envolve um espectro contínuo de sinaliza-

ção, atração para os locais de colonização bacteriana, tráfego e ativação de fagócitos no interior da cavidade e da membrana peritoneal.

Células linfóides peritoneais

Em duas séries, nós estudamos a presença de linfócitos T e B no sangue periférico e no efluente peritoneal de pacientes em DPAC através da expressão dos marcadores de superfície: CD2 ou CD3 para linfócitos T e CD20 para linfócitos B^{16,55}. Como esperado, os linfócitos T corresponderam à maioria dos linfócitos circulantes, com pouca variação individual nas proporções relativas. Embora em percentual menor que na fração mononuclear do sangue periférico (60 *versus* 82%), linfócitos T predominam sobre as células B. Ocorre, porém, grande variabilidade individual. Dentre as células linfóides, as células T compreendem 20 a 90% do total. Entretanto, em alguns indivíduos, linfócitos B chegam a representar até 30% do total. Estes dados assemelham-se aos de outros autores^{16,114,129-131}. A DPAC também determina aumento do percentual de células NK células "natural killer" (NK)¹³⁰, o que justificaria a disparidade entre a soma das proporções de linfócitos T e B e o total de células linfóides identificadas na citofluorimetria.

Células B

Em estudo recente⁵⁵, observamos aumento significativo na proporção de linfócitos B nos que realizavam DPAC quando comparados com controles urêmicos não-dialisados (13 *versus* 6%), percentuais concordantes com outras séries^{16,129}. A presença de peritonite determinou um aumento para 34% na proporção destas células. Outro dado interessante foi a correlação positiva, nos pacientes com peritonite em atividade, entre a expressão de CD20 e o número de peritonites passadas. Essas observações sugerem que peritonites prévias mobilizam linfócitos B durante um novo episódio infeccioso. Não se pode descartar a hipótese de que infecções anteriores gerem estímulos antigênicos específicos, ativação das células B e diferenciação em células de memória. Na presença da infecção, o influxo de células B seria mais rápido, já que haveria uma população de memória já definida.

A DPAC causa aumento na expressão de HLA-DR nos linfócitos do peritônio^{16,132}. Em células identificadas morfológicamente como linfócitos, espera-se encontrar HLA classe II em células B, células NK e linfócitos T ativados. Parte do aumento na expressão de HLA-DR se justificaria por aumento nas proporções de linfócitos B, mas, contrariamente à expressão no sangue periférico, em nossa experiência não é significativa a expressão

de HLA-DR em células B peritoneais⁵⁵. Esse achado surpreendente pode ser explicado pela possibilidade de o peritônio humano ser um sítio de geração e diferenciação de células B¹³³ que, quando jovens, expressam HLA-DR com baixa intensidade.

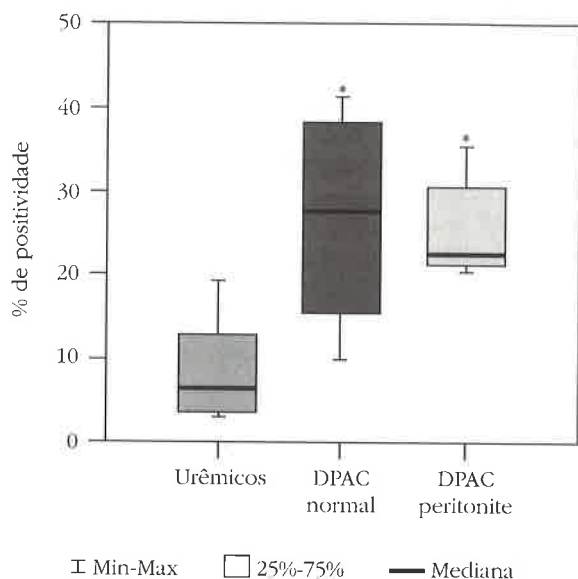
Células T

A DPAC determina elevação na proporção de linfócitos T que expressam antígenos classe II^{16,55}. Este dado possivelmente indica ativação dos linfócitos T peritoneais, uma observação compartilhada por outros autores^{99,114,130}. Diante de outras evidências de ativação das defesas peritoneais, surpreende a ausência de expressão significativa do receptor de IL-2, fato que observamos em dois estudos distintos^{16,55}. O antígeno CD25 está presente principalmente nos linfócitos T, sendo expresso de forma relativamente precoce durante a ativação celular¹³². Apesar das evidências de uma resposta imunológica organizada com reflexos no ambiente peritoneal, a ausência de CD25 nos linfócitos T peritoneais durante a DPAC, inclusive na presença de peritonite⁵⁵, sugere que esta população não se multiplica na cavidade. A hipótese recebe sustentação pela ausência de atividade proliferativa (detectada pelo conteúdo de DNA) em células de pacientes em DPAC¹⁶.

Recentemente¹³³, observou-se na cavidade peritoneal de indivíduos normais subgrupos de linfócitos T expressando o marcador CD34 de células precursoras pluripotenciais ("stem cell") e contendo RNAm para o gene ativador recombinante-1 (RAG-1), que normalmente só é expresso por linfócitos T imaturos durante o rearranjo do TCR. Estas evidências foram interpretadas como indicativas de seleção extratímica de linfócitos T no ambiente peritoneal. Todavia, a totalidade das células identificadas expressavam fenótipos timo-dependentes e aparentemente haviam migrado para o peritônio como células maduras¹³³.

Linfócitos T naturais e de memória podem ser caracterizados respectivamente com os anticorpos monoclonais CD45RA e CD45RO. Recentemente, observamos a virtual ausência de células T naturais no peritônio de urêmicos não-dialisados, em pacientes sob DPAC sem peritonite recente e em pacientes com peritonite em atividade⁵⁵. Esse dado também sugere que a expansão clonal dos linfócitos T não ocorre no ambiente intraperitoneal. Todavia, nossos resultados não são inteiramente concordantes com os de Fricke et al.¹³³ que observaram, durante a DPAC, um percentual maior de linfócitos CD₄₅RA₊.

Nós identificamos percentuais significativos de positividade para CD₄₅RO em linfócitos com fenótipo CD₃, CD₄ e CD₈ (Fig. 26.2), sugerindo



* = $p < 0,05$ versus grupo urêmico não-dialisado

Figura 26.2 – Expressão do fenótipo de memória (CD₄₅RO) nos linfócitos T (CD₃₄) de urêmicos virgens de diálise e pacientes em DPAC sem e com peritonite em atividade.

que a diálise determina acúmulo de células com fenótipo de memória⁵⁵. Particularmente interessante foi não haver diferença entre pacientes sem peritonite recente e os com peritonite no presente, visto que nos últimos seria natural esperar uma resposta imune à exposição aos antígenos bacterianos. Na nossa interpretação, a presença de células T de memória na cavidade peritoneal é compatível com a hipótese de estimulação antigênica contínua que, mesmo na ausência de peritonite clínica, desencadeia fenômenos imunes clássicos. De modo semelhante, a ausência de correlação positiva entre a presença de células de memória e a ocorrência de peritonites no passado é outro dado a sugerir que a peritonite clínica não é o principal determinante da resposta imune específica.

Linfócitos peritoneais de memória foram caracterizados em dois outros estudos. O primeiro, por citometria de fluxo, demonstrou que linfócitos T CD4⁺ peritoneais expressavam a isoforma CD45RO em maior grau que os de sangue periférico¹³⁴. No segundo, por imunofluorescência, linfócitos T CD4⁺/CD45RO⁺ mostraram percentual de positividade de 91% no peritônio e 50% no sangue periférico¹³³.

A ausência de evidências de diferenciação e de proliferação de células T na cavidade peritoneal sugere que as interações que conduzem à geração de células de memória ocorram em outro local. Uma possibilidade seria a membrana peritoneal, visto existir uma população de macrófagos e

linfócitos estreitamente organizados em torno da microcirculação peritoneal (ver adiante). À semelhança de outros tecidos, outra probabilidade seria o sistema imune periférico extraperitoneal, notadamente o baço e os linfonodos mediastinais que drenam o peritônio¹³⁵⁻¹³⁷.

Células endoteliais

Em nossos estudos sobre a imuno-histologia da membrana peritoneal, observamos que as células endoteliais nos vasos do interstício peritoneal expressam HLA-DR de forma constitutiva, apresentando supra-regulação nas peritonites^{5,138}. Esta observação adquire interesse adicional devido à presença concomitante de macrófagos e linfócitos T na área perivascular, uma afinidade com a “unidade microvascular da derme”, cujas células endoteliais também expressam HLA-DR^{139,140}. A expressão de antígenos HLA Classe II em células endoteliais é induzida quase que exclusivamente por produtos de células T ou de células NK¹⁴¹. Assim, a expressão endotelial de HLA-DR e sua supra-regulação nas peritonites são evidência indireta para a presença de células T ativadas no ambiente peritoneal. Nossos dados não permitem determinar se o endotélio participa da resposta imune peritoneal ou se a expressão de HLA-DR é um epifenômeno resultante da liberação local de citocinas.

A caracterização das moléculas de adesão intercelular levou-nos a investigar a participação das células endoteliais da membrana peritoneal em eventos inflamatórios e imunes. As moléculas de adesão que estudamos – ICAM-1, VCAM-1 e ELAM-1 – participam da adesão de monócitos, linfócitos e granulócitos ao endotélio vascular e medeiam o extravasamento de células imuno-competentes e fagocitárias, particularmente durante a resposta inflamatória¹⁴²⁻¹⁴⁵. As moléculas ICAM-1 e VCAM-1, mas não ELAM-1, expressam-se constitutivamente no endotélio dos capilares e das vênulas peritoneais^{5,138}. Houve supra-regulação de ICAM-1 e de VCAM-1 durante as peritonites, compatível com os efeitos dos mediadores inflamatórios na sua expressão¹⁴²⁻¹⁴⁴. Este fenômeno pode facilitar o influxo de células para a região do peritônio e estar envolvido com o aumento da celularidade do dialisado.

Células mesoteliais

Células mesoteliais estimuladas com lipopolissacarídeo bacteriano (LPS), IL-1 ou TNF- α , produzem interleucina-1 (IL-1) α e β ¹⁴⁶. Além disso, o mesotélio secreta fibronectina (uma opsonina) e eicosanóides^{147,148}. Recentemente observou-se que células mesoteliais expostas a IL-1 β e TNF- α supra-

regulam a transcrição e expressão das duas formas da enzima cicloxigenase (Cox-1 e Cox-2), liberando PGE₂ e 6-ceto PGF_{1α}, o produto estável da PGI₂¹⁴⁸. Admite-se que a PGE₂ peritoneal (também produzida por macrófagos) possa modular a ativação de macrófagos e linfócitos e, conseqüentemente, a produção das citocinas pró-inflamatórias^{126,148,149}.

A estimulação com IL-1, TNF-α ou IFN-γ induz também a síntese da interleucina-8 (IL-8)^{150,151} e da proteína quimiotática para monócitos tipo 1 (MCP-1)¹⁵⁰ em culturas de células mesoteliais. Ambas pertencem à família das quimiocinas¹⁵². A IL-8 é quimiotática para neutrófilos, basófilos e algumas células T¹⁵³, enquanto a MCP-1 atrai exclusivamente monócitos¹⁵⁴. Além de alça amplificadora da inflamação, a secreção mesotelial de quimiocinas pode possuir outras funções fisiológicas. As quimiocinas têm carga positiva e afinidade por componentes da matriz intersticial, como sulfato de heparano¹⁵⁵. Pensa-se que atuam por haptotaxia, o movimento da célula-alvo segundo um gradiente de concentração imobilizado no tecido¹⁵⁶. Em relação à IL-8 endotelial, estabeleceu-se que a haptotaxia é facilitada pela secreção preferencial para o lado anteluminal e deposição na matriz intersticial subjacente¹⁵⁶. Embora se ignore a existência de fenômeno semelhante no mesotélio, a liberação intestinal de IL-8 pode estabelecer um gradiente tissular para a taxia peritoneal de leucócitos. Outro paralelo entre as prováveis ações da IL-8 mesotelial e as ações já documentadas da IL-8 endotelial é o fato de a IL-8 livre, secretada para a luz vascular, possuir ação antiinflamatória devido à inibição da adesão e prevenção da injúria causada por neutrófilos aderidos^{157,158}.

A interleucina-6 (IL-6), adição recente à lista de produtos das células mesoteliais, também tem sua secreção estimulada por citocinas pró-inflamatórias¹⁵⁹. Embora não se saiba exatamente sua função fisiológica no peritônio, o paralelo com a atividade em monócitos sugere atividade sub-reguladora, suprimindo a secreção de IL-1 e TNF¹⁶⁰. A ação conjunta das citocinas sub-reguladoras tem contribuído para mudar a visão das células mesoteliais como alvo passivo de agressões inflamatórias. Ao invés de um mero "expectador inocente", quando agredido, a atividade secretória do mesotélio aparenta ter capacidade no sentido de preservar sua integridade.

Uma das etapas mais importantes no desencadear de uma peritonite é a aderência de bactérias à superfície do mesotélio¹⁶¹. Bactérias sésseis resistem à remoção mecânica e à ação de antibióticos e têm grande importância para a perpetuação da infecção¹⁶¹. Em modelos experimentais de DPAC em coelhos, focos de bactérias sésseis esta-

belecem-se no mesotélio a partir dos biofilmes bacterianos formados no cateter de diálise e presagiam o desenvolvimento de peritonites¹⁶². Em um modelo de peritonite murina por *S. epidermidis*, bactérias aderidas à superfície peritoneal são mais resistentes à destruição do que as que flutuam no líquido peritoneal. Mais recentemente, detectou-se a facilidade com que estirpes de *S. aureus*, obtidas de pacientes com peritonite associada à DPAC, aderem a culturas de células mesoteliais^{163,164}. Mesmo na ausência de opsoninas, a superfície destas células propicia condições favoráveis para a fagocitose de *S. aureus*¹⁶⁵.

Pelo exposto, interações significativas entre células fagocitárias e microrganismos contaminantes são passíveis de ocorrer na superfície do mesotélio, independentemente da colisão aleatória na fase líquida. É possível, ainda, que o mesotélio facilite a atividade fagocitária das células estacionadas na sua superfície. Estudos *in vivo* e *ex vivo*, realizados nos anos 40, demonstraram que esta forma de fagocitose – a fagocitose de superfície – independe de opsoninas e pode processar-se com concentrações de fagócitos abaixo das necessárias à fagocitose em fase líquida^{166,167}. Se ocorrer fenômeno semelhante no mesotélio, esta seria a explicação para a defesa peritoneal processar-se com alguma eficiência apesar das baixas concentrações de fagócitos na fase líquida e da falta de correlação entre a atividade opsonica e risco de peritonite.

Além das células na fase líquida, portanto, é provável que exista outro contingente aderido ao mesotélio. Em roedores, macrófagos movimentando-se ativamente sobre o mesotélio foram identificados *in vivo* com auxílio de microcinematografia¹⁶⁸. Além disso, para coletar macrófagos peritoneais de animais de laboratório, aconselha-se massagear o abdome a fim de elevar a celularidade, possivelmente por permitir a liberação das células aderidas¹⁰². Surpreendentemente, estudos histológicos não relatam células aderentes ao mesotélio normal¹⁶⁹⁻¹⁷². A única exceção foi um estudo que realizou a fixação peritoneal *in vivo* por meio da instilação de glutaraldeído¹³⁶.

Em contraste com o peritônio normal, uma característica histopatológica marcante das peritonites são os leucócitos que agregam-se ao mesotélio (Fig. 26.3a). No passado atribuiu-se esse fenômeno à adesão mediada pela fibrina¹. À luz dos conhecimentos atuais, é natural imaginar que, como no endotélio, esta interação seja mediada por moléculas de adesão intercelular. Por meio de imuno-histoquímica tivemos a oportunidade de demonstrar a expressão constitutiva das moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1 no meso-

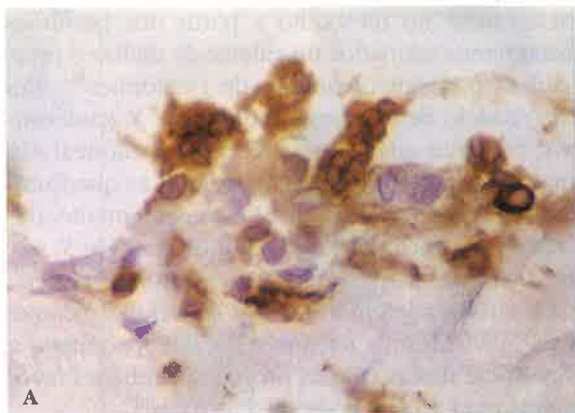


Figura 26.3 – **A**) Células com fenótipo de macrófagos (CD14) na região submesotelial e na superfície do mesotélio onde aderem-se entre si e às células mesoteliais. **B**) Expressão constitutiva da molécula de adesão ICAM-1 em células mesoteliais.

télio de indivíduos normais e em urêmicos submetidos à diálise peritoneal^{5,138} (Fig. 26.3b), uma observação posteriormente confirmada *in vitro*¹⁵⁰. A exposição das células mesoteliais às citocinas TNF- α e IFN- γ causa aumento da expressão de ICAM-1 e VCAM-1. É razoável supor que a ICAM-1 e VCAM-1 medeiam a adesão mesotelial de fagócitos e linfócitos através da interação com seus respectivos ligantes leucocitários, LFA-1 e VLA-4.

A interação entre células mesoteliais e fagócitos através de moléculas de adesão pode resultar em aumento da capacidade funcional dos últimos¹⁷³. Ademais, a adesão ao mesotélio pode viabilizar o contato entre células fagocitárias e linfócitos dispersas no líquido peritoneal. Apesar da dificuldade de detecção, as evidências sugerem que ao menos uma subpopulação de macrófagos peritoneais é sésil e não-planctônica.

Células imunocompetentes no interstício peritoneal

Em geral, o interstício peritoneal é descrito sucintamente, transmitindo a impressão de tratar-se de uma área anatomicamente uniforme e inerte. Isto é talvez uma simplificação resultante da falta de informação. As mensagens para recrutamento e o influxo de células para o cavidade peritoneal necessariamente se processam através do interstício. Teoricamente células estacionadas no tecido da membrana peritoneal podem efetuar funções de defesa, de forma independente ou coordenada com as células no líquido peritoneal⁹³. Buscando identificar a existência de outras populações de células imunocompetentes, procuramos combinar informações sobre a morfologia peritoneal, a caracterização *in situ* das células linfomonocitárias intersticiais e a relação espacial dessas com as

células endoteliais e mesoteliais⁵. Uma observação significativa derivada desses estudos foi a constatação de que macrófagos e linfócitos não se distribuem aleatoriamente no interstício. Ao contrário, células linfomonocitárias acumulam-se seletivamente sob a membrana basal mesotelial (área submesotelial) (Fig. 26.4) e em torno dos vasos sanguíneos (área perivascular) (Fig. 26.5). Embora haja uma região de interstício entre as duas áreas, esta é relativamente acelular e inerte.

As células localizadas na região submesotelial dispõem-se em íntimo contato entre si, formando uma “primeira linha” quase contínua de células (Fig. 26.4), classificadas fenotipicamente como macrófagos teciduais⁵. A área perivascular também é rica em macrófagos que expressam HLA classe II. Diferentemente da região submesotelial, estas células coram-se de forma heterogênea para o marcador RFD₇, uma característica fenotípica que levanta duas possibilidades. Como células

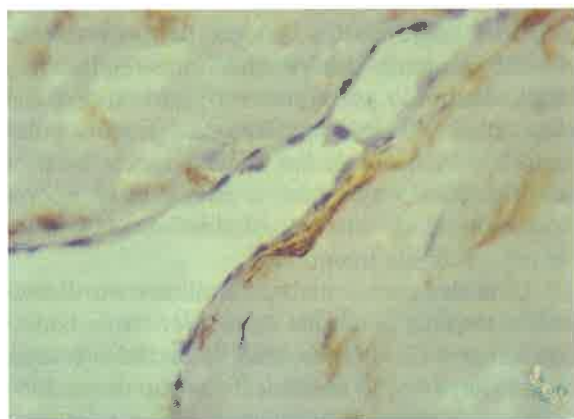


Figura 26.4 – Células com fenótipo de macrófagos (CD14) na região submesotelial.

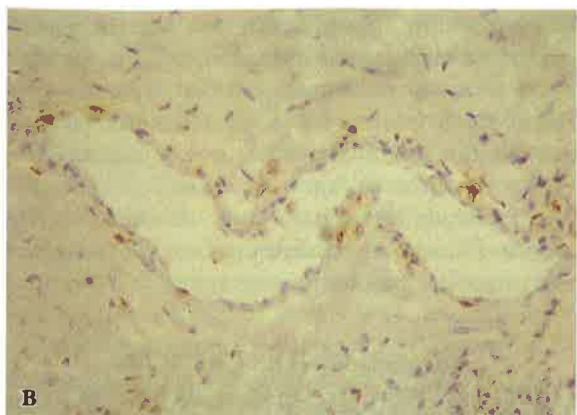
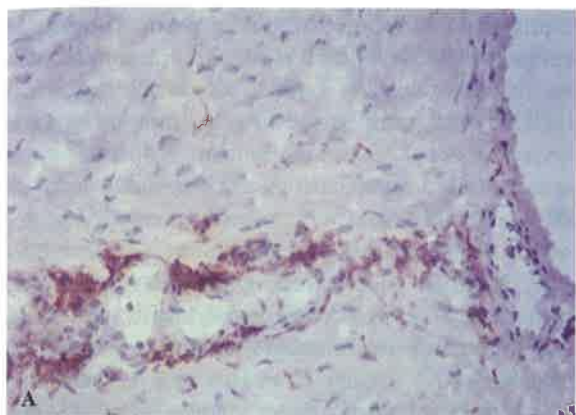


Figura 26.5 – Cortes seqüenciais demonstrando a presença de Macrófagos (5a) e linfócitos T (5b) na região perivascular.

apresentadoras de antígeno (APC) não expressam RFD₇, uma hipótese seria a apresentação de antígenos para, por exemplo, os linfócitos T existentes no mesmo local. A outra, mais plausível, seria o predomínio de monócitos recém-emigrados do compartimento vascular, que ainda não expressam o fenótipo de células maduras^{16,103}. Esta hipótese se coaduna com o influxo peritoneal de monócitos, necessário para contrabalançar a depleção produzida pela diálise.

Nossos resultados complementam e são compatíveis com estudos imunocitoquímicos e funcionais realizados com células do dialisado efluente. O mesmo não se pode dizer dos estudos morfológicos publicados anteriormente. Exceto nas peritonites, é rara a menção a macrófagos e linfócitos no interstício peritoneal^{169-172,174}. É provável que a discrepância resulte de diferenças metodológicas. Caracteristicamente, macrófagos são difíceis de identificar em cortes de tecido. Geralmente estão dispersos, são alongados ou achatados e não possuem características morfológicas de fácil identificação¹⁷⁵. Essa descrição cai como uma luva sobre os macrófagos da membrana peritoneal, principalmente os da região submesotelial. Em nosso material, foi freqüente a detecção de “extensões citoplasmáticas vazias” (sem um núcleo identificável em meio ao citoplasma corado). Por conta dessas “extensões”, é provável que macrófagos submesoteliais cubram uma área de tecido muito maior do que se pode inferir pela localização do núcleo, contribuindo para que sua presença no tecido seja subestimada. Explicação semelhante não se pode aventar para explicar a virtual ausência de identificação morfológica de linfócitos na membrana peritoneal. A única explicação plausível é que a maioria dos estudos morfológicos foi feita com microscopia eletrônica, o que normalmente implica limitação do tamanho da

amostra. É provável que a área estudada tenha ficado restrita ao interstício submesotelial, fazendo com que as células T tenham escapado à detecção por concentrarem-se na região perivascular.

Quantidades significativas de linfócitos T são detectadas no efluente peritoneal^{16,55,100,114,130,133,176}. Como não existem linfáticos peritoneais aferentes, supõe-se que estas células originem-se da rede vascular que o circunda. Para penetrar na cavidade, esses linfócitos necessitam aderir e atravessar o endotélio, avançar pelo interstício e chegar à área submesotelial, antes de, finalmente, cruzar o mesotélio. No entanto, linfócitos T são pouco freqüentes na área submesotelial¹⁷⁶. Como a superfície do peritônio corresponde grosseiramente à superfície corporal, é possível que a pequena área da biópsia subestime a presença de células T. Uma explicação alternativa é que a entrada destas células na cavidade não se faça pelo peritônio parietal. Por exemplo, na infância ou durante infecções peritoneais, a superfície do omento apresenta pequenos agregados celulares conhecidos como “milky spots” onde acumulam-se macrófagos, linfócitos T e eventualmente outras células imunocompetentes, que deixaram o território vascular subjacente^{177,178}. É possível que células desta região contribuam para a população intraperitoneal, embora “milky spots” não sejam identificados em adultos saudáveis.

Em contraste com a pobreza na região submesotelial, células T são identificadas com regularidade no interstício perivascular (Fig. 26.5b), na proximidade dos macrófagos (Fig. 26.5a)⁵. Isso indica potencial para participação em processos de cooperação celular, tais como apresentação de antígeno ou ativação/maturação. A proliferação de células T após contato e interação com macrófagos intersticiais foi documentada há anos, em estudos microcinematográficos *in vivo*, no omen-

to de camundongos¹⁶⁸. Em concordância com essa observação, uma das características marcantes dos nossos pacientes com peritonite atual ou recente é a intensa reação inflamatória na área perivascular⁵. Interessa notar que um arranjo semelhante de macrófagos e células T perivasculares (a "unidade microvascular da derme") tem sido implicado no reconhecimento de antígenos em processos patológicos cutâneos^{139,140,179}.

COMPONENTES CRÍTICOS DO SISTEMA DE DPAC SOB A ÓPTICA DA DEFESA PERITONEAL

O equipamento, o material e o procedimento da DPAC causam transtornos às defesas do peritônio, seja por comprometê-las diretamente, seja por facilitar a invasão e a colonização do peritônio por patógenos potenciais. A tendência atual é admitir que a cavidade peritoneal submetida à DPAC seja um microsistema no qual as populações celulares e os tecidos do peritônio reagem a agressões de natureza física, química e biológica. Para melhor compreender estas interações, é interessante considerar em separado cada componente do sistema de DPAC.

AS CONEXÕES

A cavidade peritoneal dos pacientes em DPAC é constantemente desafiada por microrganismos oriundos do ambiente externo, particularmente da flora cutânea. Por exemplo, quando se realizam culturas diárias rotineiras do efluente peritoneal, é comum o isolar de microrganismos sem qualquer evidência de peritonite. Embora alguns pacientes realmente desenvolvam peritonites a seguir, a maioria não demonstra qualquer evidência clínica de infecção peritoneal^{127,180}. A contaminação persistente também se revela pela colonização quase inevitável dos filtros bacterianos interpostos nos equipos de infusão de dialisado¹⁸¹ e pela detecção ocasional, na ausência de peritonite, de macrófagos peritoneais contendo bactérias fagocitadas¹⁸².

Em um sistema fechado como o da DPAC, o elo fraco, responsável pela maioria dos episódios de contaminação, corresponde às conexões entre equipos, cateteres e bolsas de dialisado. Em retrospecto, as manobras de maior sucesso no controle das peritonites da DPAC endereçaram exatamente este problema. Um avanço importante foi o desenvolvimento de conectores não formáveis de titânio. Esta e melhorias subsequentes na tecnologia das conexões resultaram em redução substancial nas taxas de peritonite¹⁸³. Mais recentemente, observou-se que a perfusão dos

equipos e conexões com um pequeno volume do próprio líquido de diálise resulta em significativa redução adicional na incidência de peritonite^{184,185}. Para tanto utilizam-se equipos especiais (equipo em Y) que permitem desprezar uma quantidade do dialisado para a bolsa de coleta de efluente, antes de sua introdução na cavidade peritoneal. Esta técnica de "lavar antes de encher" ("flush before fill") parece capaz de remover do lúmen do equipo de transferência as bactérias eventualmente introduzidas durante as manobras de conexão¹⁸⁶.

O CATETER

O cateter padrão para a DPAC é o cateter de silicone desenvolvido por Tenckhoff¹⁸⁷. Ao longo da sua estrutura cilíndrica de silicone são coladas uma ou mais bainhas ("cuffs") de Dacron®. O silicone do cateter induz pouca ou nenhuma reação orgânica, um atributo de biocompatibilidade. No entanto, a bainha é foco de intensa reação inflamatória que leva à formação de tecido fibroso¹⁸⁸. Este processo serve uma função dupla: fixa o cateter na parede abdominal e atua como selo isolante entre a cavidade peritoneal e o ambiente externo.

Embora a reação do organismo seja mínima quando comparada às produzidas por outros materiais¹⁸⁹, o silicone não é inteiramente biocompatível. A interface cruenta do túnel subcutâneo recém-criado transforma-se em uma superfície lustrosa constituída por epitélio estratificado numa pequena extensão de cerca de 5mm, junto ao orifício de saída. No restante do trajeto, a interface entre o hospedeiro e o cateter é formada por tecido reacional do tipo corpo estranho¹⁹⁰. Em nenhum momento o material é "aceito" e colonizado pelas células do hospedeiro. Os únicos pontos de união entre o cateter e os tecidos do hospedeiro correspondem à região das bainhas.

Também na cavidade peritoneal, onde o cateter "flutua" sem contato com os tecidos, podem ocorrer fenômenos reacionais. Eosinofilia, por exemplo, é freqüente após o implante do cateter^{95,188,191}. Além disso, a obstrução do fluxo do dialisado é uma das principais complicações da DPAC. Na maioria das vezes a causa é uma reação do omento que envolve e aprisiona o cateter, sendo comum a observação de fenômenos inflamatórios associados^{188,192}. Além disso, em nossa experiência com laparoscopia para reposicionamento de cateteres obstruídos, observamos com freqüência uma área de espessamento reacional com cerca de 2cm de raio na superfície da membrana peritoneal em torno da entrada do cateter no peritônio¹⁹².

Dias após o implante, o segmento intraperitoneal do cateter é coberto por uma camada microscópica de material amorfo resultante da deposição de proteínas do hospedeiro, incluindo fibronectina¹⁹³. Novamente, as células do hospedeiro não colonizam a superfície de silicone (por exemplo, não ocorre integração tissular). Isto difere do que ocorre com a superfície dos enxertos vasculares que, alguns dias após o implante, torna-se colonizada pelas células endoteliais do hospedeiro¹⁹³. As únicas células encontradas com regularidade na superfície do cateter são fagócitos, quase sempre engajados em tentar englobar microrganismos aderidos¹⁹⁴.

BIOFILME

Com exceção do conector de titânio, o aparato para a DPAC é constituído por diferentes tipos de plástico. A superfície dos equipos, dos conectores e do segmento extracorpóreo do cateter propiciam o crescimento de colônias de microrganismos envoltas em uma camada de material biológico amorfo, que recebe o nome de biofilme^{169,195,196}. Algumas semanas após o implante, em praticamente todos os pacientes, observa-se progressão do biofilme, que passa a também comprometer o segmento intraperitoneal do cateter¹⁹⁵⁻¹⁹⁸. A formação de biofilme não ocorre somente em pacientes com peritonites freqüentes, mas também naqueles que nunca desenvolveram peritonite clínica e mesmo em cateteres implantados mas nunca utilizados¹⁹⁶. Assim, a colonização do segmento peritoneal do cateter pode ocorrer tanto por contaminação durante as conexões (via intraluminal), como por contigüidade a partir da pele (via periluminal)¹⁹⁶.

Em um modelo experimental de diálise peritoneal em coelhos, a colonização do segmento intraperitoneal do cateter ocorreu em 30% dos controles sem diálise e em 70% dos animais sob DPAC¹⁶⁹. Aparentemente a DPAC facilita, mas não é essencial para o desenvolvimento do biofilme. Isto ocorre porque o orifício de saída não dispõe dos mecanismos de defesa oferecido por outras quebras de continuidade da superfície cutânea, tal como na conjuntiva e nos tratos alimentar, respiratório e urogenital⁴⁰. A única proteção disponível, o selo proporcionado pelas bainhas, está longe da perfeição¹⁹⁰.

Quando raspados do biofilme do segmento intraperitoneal do cateter são cultivados, isola-se uma variedade de espécies bacterianas^{195,196,198}, a maioria da flora cutânea e implicada na etiologia de peritonites associadas à DPAC¹⁹⁹. Coincidentemente, a inspeção da lista dos principais agentes

etiológicos das peritonites da DPAC revela que uma característica comum é a facilidade de adesão a materiais inertes, incluindo silástico²⁰⁰.

Pode-se considerar o cateter como um corpo estranho que permite o assentamento de microrganismos¹⁹⁴. Entretanto, uma abordagem ecobiológica talvez possa levar a uma melhor compreensão das interações entre bactérias e mecanismos de defesa do peritônio. Um exemplo natural destas interações ocorre na cavidade oral, onde diversas espécies bacterianas desenvolvem-se em biofilmes aderidos à superfície dos dentes^{40,201}. As camadas mais superficiais liberam formas livres – planctônicas – que são antagonizados pelos mecanismos locais de defesa. As formas sésseis, ao contrário, são resistentes e só são eliminadas com manobras mecânicas, razão da higiene oral incluir o escovar dos dentes. Embora inócuas no ambiente oral (ressalvando-se a doença periodontal), membros da microbiota oral são extremamente virulentos quando introduzidos no organismo do hospedeiro abaixo dos tegumentos normais (por exemplo, a sepse do boxeador e das mordidas humanas)⁴⁰.

A ecobiologia das peritonites da DPAC é um capítulo inexplorado. Nesta conceituação, o nicho não preenchido pelas células do hospedeiro – a superfície do cateter – é ocupado por microrganismos contaminantes. Alguns germes seriam capazes de utilizar o cateter como hábitat para proliferação no peritônio. Esse “efeito corpo estranho” implica suscetibilidade à infecção e resistência ao tratamento, com persistência do quadro até que o biomaterial seja removido¹⁹⁴. Ele também resulta em drástica redução da dose infectante mínima. Por exemplo, uma sutura na pele diminui a dose infectante mínima de *S. aureus* em 10.000 vezes²⁰². Diz-se que isto ocorre porque a superfície destes materiais correspondem ao domínio ambiental dos micróbios e não dos tecidos ou das células do hospedeiro¹⁹⁴. Além de servir de cabeça de ponte para a invasão do peritônio, populações microbianas aderidas a biomateriais resistem à fagocitose e à ação de fatores antimicrobianos, como antibióticos e opsoninas^{194,203}.

A peritonite é, por definição, a proliferação de bactérias planctônicas (flutuantes ou móveis) na cavidade peritoneal. Existem duas possibilidades para justificar seu desenvolvimento nos pacientes em DPAC¹⁹⁶. Periodicamente, as formas sésseis dos germes que colonizam o cateter liberam formas planctônicas no ambiente peritoneal. Normalmente, estas bactérias são varridas do peritônio pelas defesas do hospedeiro. Ocasionalmente, a despeito dos fatores adversos, elas proliferam em número suficiente para exercer efeitos

patogênicos no paciente²⁰³. Nesta conceituação, a cavidade peritoneal estaria sob desafio microbiano contínuo, mas a infecção clínica somente se desenvolveria em número limitado de vezes. Alternativamente, uma dose infectante maciça teria a capacidade de colonizar o peritônio primariamente, sem necessidade de adesão prévia.

AS BOLSAS PLÁSTICAS E OS EQUIPOS

Nos primórdios da DPAC, o dialisado era acondicionado em recipientes de vidro. Por conta de melhores recursos para a esterilização industrial e por permitir tecnologia mais adequada de conexão, a introdução de bolsas plásticas colapsáveis minimizou as possibilidades de contaminação e acompanhou-se de redução nas taxas de peritonite. Durante o armazenamento do dialisado nas bolsas, ocorre a liberação progressiva de pequenas quantidades de plastificantes (usados para tornar maleável o PVC das bolsas) e de resíduos do PVC, para a fase líquida. Estes resíduos são vistos com alguma frequência, no interstício peritoneal, em biópsias de pacientes em DPAC¹²². Estes contaminantes plásticos foram um dos fatores implicados na estimulação excessiva dos macrófagos peritoneais de pacientes em DPAC¹²¹, mas permanecem até hoje no terreno da simples especulação.

O DIALISADO

Embora seja uma solução tamponada com composição eletrolítica próxima do plasma, o dialisado industrial não é uma solução fisiológica. Uma das razões é o emprego de solutos osmoticamente ativos para remover líquido (ultrafiltração). Todas as soluções disponíveis comercialmente no Brasil contêm glicose, em concentrações que variam entre 1.500 e 4.250mg/dl. Além disso, a solução é acidificada até pH 5,5, para evitar a caramelização durante a esterilização e armazenamento. Por este motivo, na maioria das soluções de diálise, não se usa o tampão natural (bicarbonato), mas o lactato, cujo ponto isoelétrico situa-se na faixa ácida. Em consequência, o dialisado é ácido, contém elevadas concentrações de lactato e apresenta osmolalidade muito superior à maioria dos tecidos³⁹.

Após o início da utilização da DPAC, percebeu-se que a exposição ao dialisado produzia efeitos indesejáveis sobre a atividade microbicida de fagócitos humanos³⁹. Em neutrófilos normais ocorre comprometimento das atividades de quimioluminescência, fagocitose e indução de morte bacteriana³⁹. Embora parte do efeito adverso pudesse decorrer da falta de opsoninas, algumas

anormalidades persistiram algum tempo após suplementação com soro normal humano²⁰⁴. Dados semelhantes foram obtidos por outros autores, que demonstraram que monócitos e macrófagos peritoneais também eram afetados pelo dialisado^{94,205}. Apenas 30 minutos de exposição ao dialisado são suficientes para comprometer, em definitivo, a viabilidade e a capacidade fagocítica dos neutrófilos⁹⁴. Embora ligeiramente mais resistentes, macrófagos peritoneais sofrem comprometimento semelhante após 60 minutos de exposição⁹⁴.

Essas observações contrastam com estudos que mostram viabilidade superior a 90% das células e preservação da capacidade funcional de macrófagos peritoneais obtidos após quatro horas de permanência do dialisado na cavidade^{95,206}. Este fato se explica pela correção do pH e atenuação do estresse osmótico com a permanência do dialisado na cavidade³⁹. Outro grupo⁹⁴ corroborou esta hipótese, ao demonstrar que o efeito adverso se reduzia quando a células eram incubadas com amostras de dialisado obtidas após períodos crescentes de permanência na cavidade. No entanto, apesar da intensidade decrescente, a toxicidade do dialisado *in vitro* persiste até pelo menos duas horas de permanência na cavidade^{94,112,205}.

Em condições hipertônicas (concentrações de glicose acima de 4%) observa-se, *in vitro*, comprometimento da fagocitose realizada por neutrófilos periféricos e por macrófagos peritoneais de pacientes em diálise²⁰⁵. Mesmo com banhos com tonicidade intermediária (glicose a 2,5%) é possível detectar-se disfunção fagocitária²⁰⁷. No entanto, o fator responsável por esse efeito parece ser a hiperosmolalidade e não a concentração de glicose. Desde que a osmolalidade seja mantida próxima à faixa fisiológica de 300mOsm/kg, as concentrações elevadas de glicose não determinam qualquer efeito sobre a opsonofagocitose *in vitro*²⁰⁷.

O uso de banhos com glicose a 4,25% (osmolalidade de 475mOsm/kg) é ocasional e não explica o comprometimento da fagocitose pelo dialisado padrão cuja concentração de glicose é de apenas 1,5%^{39,205}. Fatores outros, como o pH de 5,5 e o teor de lactato, também não podem ser individualmente responsabilizados pelo fenômeno¹¹². No entanto, a combinação de ambos os fatores, tal como ocorre no dialisado comercial, produz inibição severa das funções das células peritoneais¹¹² e acompanha-se de diminuição no pH intracelular^{208,209}. Esse fenômeno parece ser devido à existência, em fagócitos, de um sistema de co-transporte [H⁺] + [lactato⁻], fortemente dependente de pH do meio²¹⁰. O dialisado ácido contendo lactato ativaria o transportador e diminuiria o pH do citosol²¹¹.

Além da fagocitose, a exposição ao dialisado afeta a resposta inflamatória no peritônio. Minutos de contato com o dialisado resultam em inibição quase total da produção peritoneal dos eicosanóides LTC₄, LTB₄, PGE₂, TXB₂ e 6-ceto-PGF_{1α}^{212,213}. Mesmo o dialisado de uma troca de quatro horas de permanência ainda suprime a produção leucocitária de leucotrienos²¹⁴. A ação sobre a produção de citocinas é semelhante. Pela ação combinada do pH e do lactato, a liberação de TNF-α por monócitos estimulados com LPS reduz-se significativamente após minutos de exposição ao líquido de diálise peritoneal²¹⁵⁻²¹⁷. Nas soluções hipertônicas, a combinação de osmolalidade elevada e alta concentração de glicose inibe a liberação de TNF-α e IL-6²⁰⁷. Em todas essas situações, o efeito da exposição ao dialisado sobre a liberação fagocitária de citocinas parece ocorrer no RNAm²¹⁸.

Evidências recentes indicam que, *in vitro*, a exposição de monócitos, neutrófilos e macrófagos peritoneais a dialisados com características físico-químicas mais favoráveis (tampão bicarbonato, pH e agentes osmóticos mais fisiológicos) não parece comprometer a fagocitose e a produção de eicosanóides e citocinas^{219,220}. Permanece indeterminado, porém, se essas observações terão relevância clínica. Uma hipótese interessante, veiculada recentemente, é que as soluções de diálise em uso clínico sejam, na realidade, antiinflamatórias²²¹. Em teoria, a utilização clínica de soluções biocompatíveis pode trazer conseqüências indesejáveis por favorecer os fenômenos inflamatórios. Embora isso possa ser desejável do ponto de vista da defesa peritoneal, a liberação de citocinas pode favorecer a fibrogênese e afetar a integridade da membrana peritoneal²²¹.

Além dos efeitos sobre os fagócitos, a glicose pode influir no perfil etiológico característico das peritonites da DPAC. Altas concentrações de glicose inibem a proliferação de bactérias gram-negativas e favorecem o crescimento e a infecção por gram-positivos²²². Meios ricos em glicose inativam (por glicosilação) a fração C3 do complemento²²³. Além disso, no fungo *Candida albicans*, existe uma proteína indutível pela glicose que apresenta homologia estrutural e funcional com o receptor de complemento tipo 3 (CR₃ ou CD_{11b}/CD₁₈)²²³. Este receptor facilita a colonização do hospedeiro por permitir que o fungo adira a células que expressem seu contra-receptor (ICAM-1) e é capaz de ligar-se de forma não-covalente ao C₃, impedindo a mudança conformacional necessária para a opsonização via C₃²²³.

Em princípio, o efluente no final de uma troca de diálise (dotado de pH, osmolalidade e concen-

trações de solutos mais fisiológicas) deveria ser menos lesivo para as células de defesa do peritônio. Curiosamente, um estudo recente revela que isso não é necessariamente verdadeiro¹²⁸. Em virtude do estado urêmico, o efluente contém substâncias tóxicas retidas no paciente. Pelo menos uma delas, identificada como p-cresol, é capaz de comprometer a resposta quimioluminescente e a produção de radicais livres de oxigênio por neutrófilos.

REGULAÇÃO DA ATIVIDADE INFLAMATÓRIA E IMUNOLÓGICA INTRAPERITONEAL

A literatura sobre a produção de citocinas por macrófagos peritoneais não costuma atentar para o fato de que é relativamente pequena a população residente na cavidade peritoneal. Além disso, para recrutar células para o peritônio, os sinais quimiotáticos e ativadores necessitam atravessar a interface mesotelial e atingir a vizinhança do endotélio. Se, por outro lado, os sinais forem demasiados, a reação inflamatória pode adquirir um caráter sistêmico, com risco de tornar-se deletéria e incontrolável²²⁴. A exemplo de diversos sistemas do organismo, é lógico supor que a série de eventos que caracteriza a reação inflamatória peritoneal se processe de forma escalonada, com ciclos de amplificação e regulação. É natural que células da membrana peritoneal captem estímulos gerados na cavidade e respondam com secreção de novos mediadores, eventualmente gerando estímulos amplificadores ou regulatórios.

Embora parem dúvidas quanto à relevância biológica *in vivo*²¹⁹, o desenvolvimento das culturas de células mesoteliais tem contribuído para implantar uma nova visão da defesa peritoneal. A lista de produtos secretados pelas células mesoteliais não pára de crescer. A maioria são citocinas, eicosanóides e fatores de crescimento, que fazem parte de uma "rede de citocinas" peritoneais que aparenta contribuir substancialmente para os fenômenos inflamatórios e imunológicos relacionados à defesa peritoneal^{122,218,225}.

Recentemente, Topley²²⁵ desenvolveu um interessante argumento para colocar a secreção mesotelial de citocinas dentro do contexto apropriado. *In vitro* observa-se que, numa comparação célula a célula, a quantidade de citocinas secretadas por macrófagos peritoneais e células mesoteliais é aproximadamente a mesma. A importância das últimas torna-se evidente, quando se calcula existirem no máximo 10⁷ macrófagos (em oposição a mais de 10⁹ células mesoteliais)

na cavidade peritoneal de um indivíduo em diálise²²⁵. É provável, porém, que a quantidade de macrófagos tenha sido subestimada, visto não terem sido incluídas nesse cálculo as células do interstício peritoneal.

Uma questão importante, ainda indefinida, são os gatilhos para secreção de mediadores inflamatórios pelas células mesoteliais. A adição de sobrenadantes de culturas de macrófagos a monocamadas de células mesoteliais estimula a síntese e liberação de prostaglandinas e citocinas^{122,148}. Este efeito aparenta ser específico, visto que a co-incubação com anticorpos policlonais anti-TNF- α e anti-IL-1 β , ou com os receptores solúveis de TNF e o antagonista do receptor de IL-1, diminui a ação estimuladora do meio condicionado. Outras evidências, entretanto, indicam que algumas bactérias são capazes de estimular diretamente a secreção mesotelial de IL-8²²⁶. Isto sugere que a membrana peritoneal é capaz de gerar uma resposta quimiotática sem a intermediação dos macrófagos peritoneais.

A facilidade com que certas bactérias, como *S. aureus*, aderem a células mesoteliais¹⁶³ e a descoberta da importância dos eventos na superfície ou no interstício peritoneal, têm evidenciado a limitação da maioria dos ensaios *in vitro*²¹⁹ e promovido um retorno aos modelos experimentais *in vivo*. Um engenhoso modelo experimental, desenvolvido recentemente, conjuga as vantagens das duas abordagens²²⁷. Interessante nesse estudo foi a observação que, decorridos cinco ou mais minutos após a contaminação, somente 10% do inóculo inicial (livre ou associado a células) pode ser recuperado pela lavagem da cavidade. O intervalo de tempo é muito pequeno para drenagem linfática eficiente e fornece uma estimativa da rapidez com que as bactérias invasoras aderem às células da cavidade peritoneal.

O mesmo modelo experimental²²⁷ permitiu outra observação interessante. Em comparação com controles, a simples presença de líquido no peritônio retardou a fagocitose das bactérias aderidas. Não foi possível responsabilizar a ação tóxica do dialisado, pois o fato repetiu-se com soluções mais fisiológicas²²⁷. Como a fagocitose da bactéria estudada (*S. aureus*) sobre superfície do mesotélio não requer a participação de opsoninas, tampouco pode-se atribuir o fenômeno à diluição pelo líquido peritoneal¹⁶³. Uma explicação para o fenômeno, não discutida pelos autores, seria a dispersão dos macrófagos aderentes na fase líquida, comprometendo sua capacidade de migrar pela superfície mesotelial e englobar as bactérias aderidas. A mudança de paradigma se

constata ao se perceber que a justificativa é exatamente oposta à explicação convencional de diluição de opsoninas e fagócitos abaixo do limiar mínimo para fagocitose.

COMO OPERA A DEFESA PERITONEAL NA DPAC?

Em princípio, os mecanismos de defesa do peritônio de pacientes em DPAC devem assemelhar-se aos delineados para as outras peritonites. Uma série de aspectos, por exemplo, aproxima a peritonite da DPAC da peritonite primária dos pacientes com ascite. A exemplo destes últimos, pacientes com uremia também apresentam defeitos sistêmicos na depuração microbiana realizada pelos órgãos do sistema retículo-endotelial¹⁰⁶. Ambas apresentam uma importante fase líquida intraperitoneal e, embora por motivos diferentes, em ambas este líquido possui baixas concentrações de opsoninas. Outras semelhanças incluem o predomínio de manifestações locais e o curso clínico indolente da maioria dos casos^{27,183}. Por conta destas similaridades, juntamente com as elevadas taxas de peritonite que caracterizaram os anos iniciais da DPAC, o modelo mais difundido de defesa peritoneal na diálise presume que a cavidade peritoneal é um ambiente imunocomprometido^{74,83}. Outras observações que contribuíram para a aceitação do conceito da disfunção da defesa peritoneal nos pacientes em DPAC foram os relatos de deficiências no processo de opsonofagocitose e no metabolismo oxidativo dos macrófagos peritoneais e as observações de que pacientes com AIP apresentavam uma supressão da resposta imune intraperitoneal^{126,149}.

O argumento mais convincente relativo a uma possível depressão da capacidade funcional dos macrófagos peritoneais advem dos efeitos deletérios produzidos pelas soluções comerciais de diálise peritoneal. Considerando-se as diversas anormalidades produzidas pelo líquido de diálise e a diluição das opsoninas e células peritoneais, chega a ser surpreendente que a defesa peritoneal possa funcionar com um mínimo de eficácia. A ênfase nas perturbações induzidas pelo método dialítico obscurecem o fato de que a peritonite é um evento relativamente raro. Por exemplo, atualmente a incidência de uma peritonite a cada nove meses (0,75 episódios/ano) é considerada elevada. Em um paciente hipotético, tratado com quatro trocas por dia, isso significa que, mesmo com as oportunidades de contaminação existentes em cada troca, há risco de desenvolver peritonite em uma a cada 1.000 trocas. A maioria dos pacientes passa longos períodos sem infecção,

havendo tendência dos episódios concentrarem-se em poucos indivíduos²²⁸. Mesmo com a exposição epidemiológica constante, a defesa peritoneal consegue, na maior parte dos casos, impedir a proliferação dos microrganismos contaminantes. Quando a peritonite sobrevém, a raridade de bacteremias¹⁹⁹ serve como um atestado adicional da eficiência da defesa local destes pacientes. Historicamente tem-se investigado a razão da freqüente ocorrência de peritonites. Entretanto, a pergunta adequada deve ser outra: "Por que são as peritonites tão incomuns em face da contínua exposição microbiana e do severo desarranjo em vários aspectos da defesa peritoneal?" Antes de atribuir uma eventual "susceptibilidade a infecções" a deficiências na defesa peritoneal, é mais importante descobrir por que a defesa aparentemente é tão eficaz em face aos desafios que enfrenta. Na realidade, contrariando a hipótese da imunodeficiência peritoneal, as evidências indicam que, em geral, quando comparadas às células de indivíduos normais, as células linfomonocitárias do peritônio de pacientes em DPAC demonstram características de ativação e de imaturidade, mas não de depressão das atividades efetoras.

Um fator de complicação adicional na construção de um modelo de defesa peritoneal dos pacientes tratados com DPAC diz respeito à concentração das células no líquido peritoneal. A única forma de fagocitose eficaz para macrófagos em suspensão é a opsonofagocitose. Em consequência, sua função costuma ser testada *in vitro*, em ensaios criticamente dependentes de concentrações ótimas de opsoninas, de uma concentração de pelo menos 10^6 fagócitos/ml e de uma elevada relação de bactérias por fagócito⁹³. Surpreendentemente, o efluente de um paciente em DPAC contém no máximo 10^4 células/ml¹²⁷. Nestas concentrações, ao menos *in vitro*, a opsonofagocitose não consegue controlar a proliferação bacteriana, possivelmente pela baixa probabilidade de colisão aleatória entre células e bactérias⁹³. Assim, as concentrações de fagócitos/volume de líquido peritoneal obtidos *in vivo* durante a DPAC são incapazes de permitir a opsonofagocitose da maneira como ela é normalmente testada *in vitro*. Estas condições provavelmente possuem relevância limitada para a situação *in vivo* por conta de esses ensaios estarem otimamente adaptados apenas para detectar anormalidades nos processos de opsonofagocitose⁶⁰.

Apesar de todos os empecilhos teóricos, ocorre fagocitose eficaz no ambiente peritoneal. Macrófagos do efluente peritoneal de pacientes sem infecção freqüentemente revelam bactérias fagocitadas¹⁸². Um paradoxo é evidente. A opso-

no-fagocitose é considerada o principal mecanismo de defesa peritoneal^{76,218}, mas na cavidade peritoneal sob DPAC existe a impossibilidade matemática de ela processar-se com eficácia. Isto explica também a inexistência de correlação significativa entre a atividade opsonica do dialisado com o risco de peritonite, a despeito das concentrações de opsoninas, que correspondem a apenas 1% dos valores observados no plasma.

Recentemente, Chaimovitz²¹⁸ tentou explicar a incongruência de uma defesa peritoneal eficaz com números insuficientes de macrófagos na fase líquida. Este autor sugeriu que a principal contribuição dos macrófagos para a defesa peritoneal não seria a fagocitose, mas a produção de citocinas inflamatórias (por exemplo, IL-1 e TNF- α) que recrutariam outras células (por exemplo, granulócitos e monócitos recém-imigrados). Diante disso, a descoberta da variedade de citocinas produzidas pelas células mesoteliais¹²³ assume dimensão mais ampla. A produção de citocinas inflamatórias é um atributo quase universal das células do organismo e não indica necessariamente uma participação ativa em fenômenos inflamatórios ou imunes²²⁹. No entanto, o quadro se torna mais plausível se se considerar que a grande população de células mesoteliais atua em uma etapa intermediária, ampliando a secreção de IL-1 na presença de mediadores inflamatórios. Deste modo, o estímulo inicial gerado no interior da cavidade peritoneal atingiria populações celulares adjacentes (por exemplo, células endoteliais), induziria a síntese de quimiocinas e derivados do ácido aracônico com atividade quimiotática e colocaria em marcha a mobilização das defesas do hospedeiro^{123,218}.

Uma explicação alternativa para este paradoxo contesta a idéia dominante de que os eventos relacionados à defesa peritoneal ocorram exclusiva ou predominantemente na fase líquida⁹³. Populações celulares outras, diferentes das recuperadas no dialisado, desempenhariam função de defesa. Por exemplo, a fagocitose poderia ocorrer em fase sólida à semelhança da fagocitose de superfície^{166,167}. Nesse caso, os principais candidatos seriam fagócitos aderidos ao mesotélio e/ou os localizados no interstício peritoneal.

Este modelo não invalida a participação das células do dialisado na defesa peritoneal durante episódios de peritonite clinicamente evidente, quando a migração de neutrófilos permite aumentar a celularidade do líquido peritoneal até concentrações compatíveis com uma opsonofagocitose eficiente. Convém ressaltar que a impossibilidade de as células do dialisado responderem pela defesa peritoneal tem uma explicação mate-

mática e não biológica. Em princípio elas são originárias da fase sólida e, mesmo não alcançando concentrações necessárias para fagocitose eficaz, provavelmente estão sujeitas aos mesmos estímulos inflamatórios e imunológicos do restante do peritônio. Isto justifica a prática de utilizá-las para estudar a defesa peritoneal, principalmente pela facilidade de obtê-las em grande número no efluente descartado.

POPULAÇÕES CELULARES ENVOLVIDAS NA DEFESA PERITONEAL

Em pacientes em DPAC, é impossível explicar a defesa peritoneal como mera função da opsonofagocitose. É necessário identificar fatores adicionais que justifiquem ser a peritonite a exceção e não a regra. Isso requer uma mudança de paradigma, abandonando a idéia de que os eventos críticos para a defesa peritoneal se processem na fase líquida. A única conclusão possível é que estes eventos ocorram, necessariamente, na fase sólida. Baseados nos conhecimentos sobre defesa peritoneal, principalmente os derivados das peritonites secundárias, prováveis candidatos incluiriam os linfonodos do mediastino (após absorção linfática), a superfície do cateter de diálise, o interstício peritoneal e a superfície do mesotélio peritoneal.

A quase totalidade dos estudos envolvendo a membrana e o interstício peritoneal sob diálise foi conduzida pelo interesse em detectar anormalidades estruturais. Prestou-se pouca atenção à possibilidade de as células ali estacionadas (macrófagos, linfócitos, mastócitos, fibroblastos, células endoteliais e células mesoteliais) engajarem-se em funções de defesa. Além disso, na membrana peritoneal não-infectada, a vizinhança anatômica entre células endoteliais, macrófagos e linfócitos da região perivascular e entre macrófagos e células mesoteliais na superfície do mesotélio enfatiza o potencial para a interação entre tipos celulares diversos na efetuação e na regulação da defesa peritoneal. Nesse sentido, a expressão mesotelial de moléculas envolvidas na adesão com leucócitos apenas reforça o conceito de que eventos críticos para a defesa peritoneal devem ocorrer fora da fase líquida.

Além das células dispersas no dialisado, também o interstício peritoneal possui uma rica população de células do sistema imune (Fig. 26.6a). Ademais, a expressão de moléculas de adesão no mesotélio e a presença de leucócitos aderidos durante as peritonites indica a existência de uma quarta população capaz de participar da defesa do peritônio (Fig. 26.6b). Estes grupos de células do sistema imune e a sua localização histológica estão ilustrados na figura 26.6.

PROPOSTA DE UM MODELO DAS INTERAÇÕES ENTRE BACTÉRIAS E DEFESAS DO HOSPEDEIRO NO PERITÔNIO SUBMETIDO A DIÁLISE PERITONEAL

As particularidades da peritonite da DPAC tornam o modelo desenvolvido para as peritonites experimentais, primárias e secundárias inadequado para explicar todos os fenômenos observados nestes pacientes. Um modelo adequado necessita incluir o desafio microbiano constante, a mobilização dos mecanismos de defesa peritoneal mesmo na ausência de peritonite clínica e os efeitos da diálise sobre a defesa peritoneal. O modelo proposto também incorpora uma importante mudança de paradigma: a cavidade peritoneal de pacientes em DPAC não é simplesmente um território imunodeficiente, mas a arena onde se desenvolve um embate contínuo entre microrganismos invasores e mecanismos de defesa (Fig. 26.7).

PREVISÕES DO MODELO

1. A contaminação da cavidade peritoneal: o cateter de diálise é o elemento chave nas infecções peritoneais da DPAC. Além de comprometer as barreiras naturais e afetar a integridade da membrana peritoneal, ele favorece a adesão microbiana, etapa inicial do processo de colonização. Como resultado, o peritônio tem sua esterilidade comprometida e sofre as conseqüências do embate contínuo entre microrganismos e defesas locais. Espera-se, em futuro próximo, que avanços na tecnologia dos biomateriais dificultem a adesão bacteriana inicial e tragam novas reduções nas taxas de peritonite.
2. A patogenicidade do agente infeccioso: ao invés de um único mecanismo, diferentes patógenos devem desenvolver estratégias específicas para impedirem a destruição intraperitoneal. Do lado do parasita, isto se reflete na prevalência e morbidade de diferentes agentes etiológicos, não necessariamente virulentos em outras situações. Parece evidente que o principal fator de virulência nas infecções peritoneais associadas à DPAC seja a capacidade de adesão ao cateter ou ao mesotélio. Micróbios incapazes de aderir com eficiência, mesmo com alto potencial patogênico, tendem a ser eliminados na próxima troca de dialisado, a exemplo do que acontece com as bactérias que invadem a bexiga. Espera-se que a compreensão dos processos de adesão microbiana (às células do hospedeiro e ao cateter) e de captação de nutrientes permita a elaboração de soluções de diálise que antagonizem a colonização e a multiplicação bacteriana.

3. A importância da dose infectante: muitas vezes, a contaminação peritoneal ocorre após contaminações mínimas, associadas com baixa intensidade de exposição epidemiológica. Em outras situações, a peritonite ocorre diretamente em função da dose infectante, como se observa contaminações grosseiras do sistema de diálise peritoneal. Espera-se que qualquer processo que reduza a dose infectante (por exemplo, esterilização dos equipos e conexões, prevenção de infecções no orifício de saída, diminuição na colonização do cateter), resulte em diminuição do risco de peritonite. O decréscimo recente nas taxas de peritonites atribuído ao uso generalizado de equipos baseados no princípio "flush before fill", atesta a veracidade dessa previsão.

4. A ativação das defesas peritoneais: a agressão microbiana necessita ser constantemente antagonizada. Isso se reflete na ativação dos mecanismos locais de defesa. Espera-se que qualquer processo que reduza a exposição epidemiológica resulte em menor ativação dos sistemas de defesa intraperitoneal. O estado de ativação das células no dialisado de pacientes sem peritonite confirma a existência de um estímulo permanente, talvez benéfico para conter o desafio microbiano. A fagocitose (por macrófagos residentes na cavidade e, talvez, intersticiais) parece ser especialmente capacitada para responder ao desafio microbiano com a organização e a flexibilidade necessárias. Também o mesotélio demonstra potencial para responder às agressões ao peritônio, algumas vezes de forma primária, sem auxílio dos produtos secretados pelos macrófagos.

5. O "paradoxo" da defesa peritoneal: apesar da constante exposição aos microrganismos e da impossibilidade matemática de ocorrência de opsonofagocitose eficiente no peritônio dialisado, as peritonites são eventos relativamente raros. Esta observação clínica contrasta com a visão dominante de que a cavidade peritoneal é um ambiente imunodeficiente. Devem existir mecanismos alternativos para explicar a eficácia relativa da defesa peritoneal de pacientes em DPAC. Da mesma maneira que a pele e o endotélio vascular, deve-se considerar a membrana peritoneal como um órgão, possuidor de uma população celular diversificada, passível de interação mútua ou com células de órgãos vizinhos. O enfrentamento entre os microrganismos invasores e a defesa peritoneal deve ocorrer em fase sólida (não no dialisado), possivelmente envolvendo a participação (por fagocitose, sinalização ativadora, sinalização regulatória) dos vários tipos de células que a compõem. A consequência da invasão microbia-

na dependerá de como, no órgão peritoneal, superpõem-se e interagem sistemas orgânicos, tais como o sistema da coagulação, a "rede de citocinas", as moléculas envolvidas nas interações celulares mediadas por contato de superfície e, naturalmente, o sistema imune.

6. Imunidade específica e defesa peritoneal: ainda não está claro se a constante exposição a antígenos microbianos resulta no desenvolvimento de imunidade protetora específica. Na ausência de peritonite, a principal citocina envolvida na ativação dos macrófagos, interferon- γ , não se detecta em concentrações apreciáveis no efluente peritoneal. Embora expressem alguns marcadores de ativação, os linfócitos peritoneais dos pacientes em DPAC, não demonstraram evidências sugestivas de proliferação ou expansão clonal. Todavia o aumento da população de células de memória sugere que as interações e os fenômenos responsáveis pelo desenvolvimento de imunidade específica ocorrem, mas em outros locais. Entre os candidatos possíveis, destacam-se a "unidade microvascular" do interstício peritoneal, os linfonodos do mediastino (que recebem a drenagem linfática da cavidade peritoneal) e estruturas linfóides remotas, como outras cadeias linfáticas e o baço.

A manipulação direta da imunidade peritoneal parece mais distante depois da constatação de que a fagocitose em fase líquida, dependente de opsoninas, é menos importante para a defesa peritoneal. Este fato explica a dificuldade de encontrar um regime de imunização, passiva ou ativa, que contribua para reduzir o risco de peritonite. Até que se adquiram melhores conhecimentos sobre os eventos imunes responsáveis pela defesa do peritônio, incluindo o real papel da imunidade celular, é difícil antever manipulações da imunidade intraperitoneal que possam ser benéficas para o paciente, principalmente diante da possibilidade de dano à membrana peritoneal (ver abaixo).

7. A qualidade da defesa peritoneal: com as doses infectantes relativamente baixas das peritonites da DPAC, os mecanismos de defesa peritoneal são provavelmente mais importantes na definição do destino da infecção do que nas peritonites cirúrgicas, onde a contaminação é quase sempre maciça. Embora se tenham demonstrado relações entre o risco de peritonite e marcadores de atividade imunológica, o quadro emergente é suficientemente complexo para temperar este achado com cautela, talvez atribuindo-o ao efeito imunossupressor das peritonites de repetição. É preciso investigar se, além das trocas com técnica inadequada (que aumentam a dose infectante),

diferenças individuais na incidência de peritonites advêm de deficiências na qualidade da defesa peritoneal (atividade de opsonização, função fagocítica, ativação imunológica) ou de maior susceptibilidade à colonização cutânea e/ou à aderência de bactérias ao mesotélio. De forma análoga aos mecanismos atuantes em outras infecções (por exemplo, urinárias), este último fenômeno seria mediado por adesinas bacterianas e contra-receptores geneticamente determinados do hospedeiro, expressos na pele ou no mesotélio. O conhecimento da natureza destas interações seria mais um passo na delineação de uma estratégia racional adversa à colonização microbiana. Ambos os mecanismos aventados – qualidade de defesa peritoneal deficiente ou susceptibilidade de colonização – seriam características individuais, específicas de cada paciente.

Após mais de uma década de tentativas de manipulação da defesa peritoneal, esse ainda é um objetivo fugidio. Até o momento, a única contribuição de impacto evidente foi a constatação de que o dialisado é tóxico para as células peritoneais. Isto resultou no abandono das lavagens peritoneais repetidas no tratamento das peritonites e, até mesmo, na recomendação de interromper a diálise temporariamente a fim de não prejudicar a atuação das defesas peritoneais e permitir um controle mais rápido do quadro infeccioso²³⁰. Aguarda-se com interesse a conclusão dos estudos envolvendo soluções de diálise mais biocompatíveis, embora a aplicação clínica desses resultados provavelmente limitar-se-á pelo que é viável do ponto de vista técnico e comercial²³¹. Como o dialisado é igualmente tóxico para bactérias e células do hospedeiro, preocupa a idéia de que uma solução mais biocompatível facilite a proliferação microbiana.

8. Dano peritoneal: em virtude da sua posição central do mesotélio nas trocas e na defesa peritoneal, a preservação da sua integridade é um dos objetivos que viabilizam a realização da DPAC a longo prazo. Nas peritonites, a agressão microbiana e os fenômenos inflamatórios associados têm o potencial de lesar a membrana peritoneal. Na ausência de peritonite clínica, a ativação necessária para conter o desafio microbiano pode equivaler a uma peritonite subclínica, que pode lesar o mesotélio de forma insidiosa. Diante da severidade da agressão sofrida pela membrana peritoneal já se sugeriu que o elevado índice de falha técnica da DPAC seja talvez inevitável²³². Além disso, existe a preocupação de que novas soluções de diálise, com melhor perfil de biocompatibilidade, possam permitir a expressão total da

resposta inflamatória peritoneal²²¹, atualmente contida pelas características antiinflamatórias do dialisado.

É evidente a simplicidade da visão anterior que se preocupava com a impotência do mesotélio perante a agressão mediada por microrganismos e células imunocompetentes ativadas. Logo que expostas a citocinas inflamatórias, as células mesoteliais parecem ser capazes de secretar substâncias que subregulam a atividade inflamatória. Os diferentes tipos celulares do peritônio, suas moléculas de superfície e os mediadores que produzem parecem fazer parte de uma intrincada rede de estímulos pró e antiinflamatórios, que interagem, contínua e precisamente, para regular a defesa local. Embora seja provável que a deterioração do peritônio como membrana filtrante decorra de falhas nesse processo, o conhecimento presente não permite compreender quais as interações capazes, no longo prazo, de desregular um sistema tão finamente ajustado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HERTZLER AE: *Surgical Pathology of the Peritoneum*. JB Lippincott, Philadelphia, 1935.
2. HAU T, AHRENHOLZ DH, SIMMONS RL: Secondary bacterial peritonitis: The biological basis of treatment. *Curr Probl Surg* 16:5-65, 1979.
3. Digenis GE: Anatomy of the peritoneal membrane. *Perit Dial Bull* 4:63-9, 1984.
4. HENDERSON IS, DOBBIE JW, ZAKI MA, WILSON LS: Structure of the peritoneum and changes brought about by infection. *Contrib Nephrol* 57:30-40, 1987.
5. SUASSUNA JHR, DAS NEVES FC, HARTLEY RB, OGG CS, CAMERON JS: Immunohistochemical studies of the peritoneal membrane and infiltrating cells in normal subjects and in patients on CAPD. *Kidney Int* 46:443-54, 1994.
6. RIPPE B, STELIN G, HARALDSONM B: Understanding the kinetics of peritoneal transport, in: *Nephrology: Proceedings of the XIth International Congress of Nephrology*, edited by Hatano M, Tokyo, 1990. Tokyo, Springer-Verlag, 1991, pp 1563-1572.
7. FLESSNER MF, DEDRICK RL, SCHULTZ JS: Exchange of macromolecules between the peritoneal cavity and plasma. *Am J Physiol* 248:H15-H25, 1985.
8. SIMBERKOFF MS, MOLDOVER NH, WEISS G: Bactericidal and opsonic activity of cirrhotic ascites and nonascitic peritoneal fluid. *J Lab Clin Med* 91:831-9, 1978.
9. AKALIN HE, LALELI Y, TELATAR H: Bactericidal and opsonic activity of ascitic fluid from cirrhotic and noncirrhotic patients. *J Infect Dis* 147:1011-7, 1983.
10. MCGREGOR SJ, BROCK JH, BRIGGS JD, JUNOR BJR: Relationship of IgG, C3 and transferrin with opsonising and bacteriostatic activity of peritoneal fluid from CAPD patients and the incidence of peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 2:1551-6, 1987.
11. DAVIES SJ: Peritoneal Defence Mechanisms in Patients Treated with Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. MD thesis, London University, London, 1989, pp 218.
12. van FURTH R, RAEBURN JA, van ZWET TL: Characteristics of human mononuclear phagocytes. *Blood* 54:485-500, 1979.

13. GOLDSTEIN CS, GARRICK RE, POLIN RA, GERDES JS, KOLSKI GB, NEILSON EG, DOUGLAS SD: Fibronectin and complement secretion by monocytes and peritoneal macrophages *in vitro* from patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Leukoc Biol* 39:457-464, 1986.
14. PETERSON PK, GAZIANO E, SUH HJ, DEVALON M, PETERSON L, KEANE WF: Antimicrobial activities of dialysate-elicited and resident human peritoneal macrophages. *Infect Immun* 49:212-218, 1985.
15. KUBICKA U, OLSZEWSKI WL, MALDYK J, WIERZBICKI Z, ORKISZEWSKA A: Normal human immune peritoneal cells: Phenotypic characteristics. *Immunobiology* 180:80-92, 1989.
16. DAVIES SJ, SUASSUNA J, OGG CS, CAMERON JS: Activation of immunocompetent cells in the peritoneum of patients treated with CAPD. *Kidney Int* 36:661-668, 1989.
17. HEDBERG SE, WELCH CE: Suppurative peritonitis with major abscesses, in: *Critical Surgical Illness*, edited by Hardy JD, Philadelphia, WB Saunders, 1971, pp 423-465.
18. LEVINSON ME, BUSH LM: Peritonitis and other intra-abdominal infections, in: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 705-740.
19. SIMON GL, GORBACH SL: Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology* 86:174-193, 1984.
20. ALTEMEIER WA: The bacterial flora of acute perforated appendicitis with peritonitis. *Ann Surg* 107:517-528, 1938.
21. LORBER B, SWENSON RM: The bacteriology of intra-abdominal infections. *Surg Clin North Am* 55:1349-1354, 1975.
22. WITTMANN DH: Intraabdominal infections - introduction. *World J Surg* 14:145-147, 1990.
23. DOBBIE JW: Surgical peritonitis: Its relevance to the pathogenesis of peritonitis in CAPD. *Perit Dial Int* 8:241-248, 1988.
24. FOX L, TZAMALOUKAS AH: Infections in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis, in: *Principles and Practice of Dialysis*, edited by Henrich WL, Baltimore: Williams & Wilkins, 1994, pp 437-456.
25. RUBIN J, ROGERS WA, TAYLOR HM, EVERETT ED, PROWANT BF, FRUTO LV, NOLPH KD: Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 92:7-13, 1980.
26. VAS SI: Microbiologic aspects of chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 23:83-92, 1983.
27. NOLPH KD: Technique survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 14:322-323, 1994.
28. OREOPOULOS DG, ROBSON M, IZATT S, CLAYTON S, de VEBER GA: A simple and safe technique for CAPD. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 24:484-489, 1978.
29. NOLPH KD, LINDBLAD AS, NOVAK JW: Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *N Eng J Med* 318:1595-600, 1988.
30. MAIORCA R, CANCARINI GC, MANILI L, CAMERINI C, BRUNORI G: Peritonitis rates and CAPD results, in: *Peritoneal Dialysis: Proceedings of the Fourth International Course on Peritoneal Dialysis*, edited by La Greca G, Ronco C, Feriani M, Chiamonte S, Conz P, Vicenza, Italy, 1991, Milano, Wichtig Editore, 1991, pp 223-231.
31. LUPO A, TARCHINI R, CANCARINI G, CATIZONE L, COCCHI R, DE VECCHI A, VIGLINO G, SALOMONE M, SEGOLONI G, GIANGRANDE A: Long-term outcome in continuous ambulatory peritoneal dialysis: A 10-year survey by the Italian cooperative peritoneal dialysis study group. *Am J Kidney Dis* 24:826-837, 1994.
32. OERSKOW J: Untersuchungen über die infektionsmechanismen verhältnisse den pneumokokken in normalen und in passiv und aktiv immunisierten Mäusen. *Z Immunitätsforsch* 98:174-180, 1940.
33. BENNETT Jr IL: Studies on the pathogenesis of fever. V. The fever accompanying pneumococcal infection in the rabbit. *Bull Johns Hopkins Hosp* 98:216-243, 1956.
34. COHN ZA: Determinants of infection in the peritoneal cavity: I. Response to and fate of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus albus* in the mouse. *Yale J Biol Med* 35:12-28, 1962.
35. HAU T, HOFFMAN R, SIMMONS RL: Mechanisms of the adjuvant effect of hemoglobin in experimental peritonitis. I. *In vivo* inhibition of peritoneal leukocytosis. *Surgery* 83:223-229, 1978.
36. DUNN DL, BARKE RA, KNIGHT NB, HUMPHREY EW, SIMMONS RL: Role of resident macrophages, peripheral neutrophils, and translymphatic absorption in bacterial clearance from the peritoneal cavity. *Infect Immun* 49:257-264, 1985.
37. DUBOS R: The nature of virulence, in: *The Bacterial Cell*, edited by Dubos R, Massachusetts, Harvard University Press, 1947, pp 188-228.
38. DUWE AK, VAS SI, WEATHERHEAD JS: Effects of the composition of peritoneal dialysis fluid on chemiluminescence, phagocytosis, and bactericidal activity *in vitro*. *Infect Immun* 33:130-135, 1981.
39. MIMS CA: *The Pathogenesis of Infectious Diseases*, London, Academic Press, 1987, pp 342.
40. AHRENHOLZ DH, SIMMONS RL: Fibrin in peritonitis. I. Beneficial and adverse effects of fibrin in experimental *E. coli* peritonitis. *Surgery* 88:41-47, 1980.
41. MADDAUS MA, AHRENHOLZ D, SIMMONS RL: The biology of peritonitis and implications for treatment. *Surg Clin North Am* 68:431-443, 1988.
42. WILSON GS, MILES AA: The mechanisms concerned with specific antibacterial immunity, in: *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunology*, edited by Wilson GS, Miles AA, London: Edward Arnold, 1955, pp 1177-1214.
43. GLADSTONE GP, van HEYNINGEN WE: Pathogenicity and virulence of micro-organisms, in: *General Pathology*, edited by Florey H, London, Lloyd-Luke, 1962, 723-740.
44. BRUBAKER RR: Mechanisms of bacterial virulence. *Annu Rev Microbiol* 39:21-50, 1985.
45. STORER EH: Peritonitis and intraabdominal abscesses. In: Seymour I, Schwartz (Ed), *Principles of Surgery*. New York: McGraw Hill Book Company, 1299-1314, 1974.
46. ONDERDONK AB, WEINSTEIN WM, SULLIVAN NM, BARTLETT JG, GORBACH SL: Experimental intra-abdominal abscesses in rats: Quantitative bacteriology of infected animals. *Infect Immun* 10:1256-1259, 1974.
47. FOWLER GR: Diffuse septic peritonitis with special reference to a new method of treatment, namely the elevated head and trunk posture, to facilitate drainage into the pelvis, with a report of nine consecutive cases of recovery. *Med Rec* 57:617-623, 1900.
48. DUNN DL, BARKE RA, EWALD DC, SIMMONS RL: Macrophages and translymphatic absorption represent the first line of host defense of the peritoneal cavity. *Arch Surg* 122:105-110, 1987.
49. HAU T: Bacteria, toxins, and the peritoneum. *World J Surg* 14:167-175, 1990.
50. Ahrenholz DH: Effect of intraperitoneal fluid on mortality of *Escherichia coli* peritonitis. *Surg Forum* 30:483-484, 1979.
51. GLANCEY GR, CAMERON JS, OGG CS: Peritoneal drainage: An important element of host defense against staphylococcal peritonitis in patients on CAPD. *Nephrol Dial Transplant* 7:627-631, 1992.
52. DUNN DL, BARKE RA, AHRENHOLZ DH, HUMPHREY EW, SIMMONS RL: The adjuvant effect of peritoneal fluid in experimental peritonitis. Mechanisms and clinical implications. *Ann Surg* 199:37-43, 1984.

53. ROSER BJ: The origin and significance of macrophages in thoracic duct lymph. *Aust. J Exp Biol Sci* 54:541-550, 1976.
54. ROSEN H, GORDON S: Adoptive transfer of fluorescent-labeled cells shows that resident peritoneal macrophages are able to migrate into specialized lymphoid organs and inflammatory sites in the mouse. *Eur J Immunol* 20:1251-1258, 1990.
55. RIBAMAR EF: *Marcadores Fenotípicos de Subpopulações de Linfócitos e Macrófagos Intraperitoneais de Pacientes em Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua*. Tese de Mestrado (Nefrologia). Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1998, pp 93.
56. ABENSUR H: Capacidade de perda de fluido na técnica de diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), in: *Atualidades em Nefrologia 3*, editado por Cruz J, Barros RT, Sesso RCC, David Neto E, Suassuna JHR, Heilberg IP, Gouvea Filho WL, São Paulo, Sarvier, 1994, pp 127-131.
57. RODBY RA, KORBET SM: Causes, diagnosis, and treatment of peritoneal membrane failure. in: *Principles and Practice of Dialysis*, edited by Henrich WL, Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp 130-147.
58. MACIER RA, KHANNA R, TWARDOWSKI ZJ, NOLPH KD: Role of peritoneal cavity lymphatic absorption in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 32:165-72, 1987.
59. LUDLAM HA, PRICE TNC, BERRY AJ, PHILLIPS I: Laboratory diagnosis of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 26:1757-1762, 1988.
60. HOLMES CJ: Peritoneal host defense mechanisms in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 46 (Suppl 48):S58-S70, 1994.
61. WOLPH KD, POPOVICH RP, MONCRIEF JW: Theoretical and practical implications of continuous ambulatory peritoneal dialysis (editorial). *Nephron* 21:117-122, 1978.
62. DOBBIE JW: Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 12:14-27, 1992.
63. ROTELLAR C, SIVARAJAN S, MAZZONI MJ, AMINRAZAVI M, MOSHER WF, RAKOWSKI TA, ARGY WP, WINCHESTER JF: Bowel perforation in CAPD patients. *Perit Dial Int* 12:396-398, 1992.
64. WAKEEM MJ, ZIMMERMAN SW, BIDWELL D: Viscus perforation in peritoneal dialysis patients: Diagnosis and outcome. *Perit Dial Int* 13:371-377, 1994.
65. KUUSELA P, VARTIO T, VUENTO M, MYHRE EB: Attachment of Staphylococci and Streptococci on fibronectin, fibronectin fragments, and fibrinogen bound to a solid phase. *Infect Immun* 50:77-81, 1985.
66. NOVICK RP: Staphylococci, in: *Microbiology*, edited by Davis BD, Dulbecco R, Eisen HN, Ginsberg HS, Philadelphia, JB Lippincott Company, 1990, pp 539-550.
67. FOSTER WD: The role of coagulase in the pathogenicity of *Staphylococcus aureus*. *J Pathol Bacteriol* 83:287-291, 1962.
68. BLUMENKRANTZ MJ, GAHL GM, KOPPLE JD, KAMDAR AV, JONES MR, KESSEL M, COBURN JW: Protein losses during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 19:593-602, 1981.
69. DULANEY JT, HATCH FE: Peritoneal dialysis and loss of proteins: A review. *Kidney Int* 26:253-262, 1984.
70. KREDIET RT, ZUYDERHOUDT FMJ, BOESCHOTEN EW, ARISZ L: Peritoneal permeability to proteins in diabetic and non-diabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephron* 42:133-140, 1986.
71. YOUNG GA, BROWNJOHN AM, PARSONS FM: Protein losses in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 45:196-201, 1987.
72. HOLMES CJ, LEWIS S: Host defense mechanisms in the peritoneal cavity of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. 2. Humoral defenses. *Perit Dial Int* 11:112-117, 1991.
73. ANWAR N, HUTCHINSON AJ, MANOS J, UTTLEY L, BRENCHELEY P, GOKAL R: Peritoneal dialysate IgG/C3 levels do not predict susceptibility to peritonitis. *Perit Dial Int* 16:154-157, 1996.
74. VERBRUGH HA, KEANE WF, HOIDAL JF, FREIBERG MR, ELLIOT GR, PETERSON PK: Peritoneal macrophages and opsonins: Antibacterial defense in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *J Infect Dis* 147:1018-1029, 1983.
75. KEANE WF, COMTY CM, VERBRUGH HA, PETERSON PK: Opsonic deficiency of peritoneal dialysis effluent in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 25:539-543, 1984.
76. KEANE WF, PETERSON PK: Host defense mechanisms of the peritoneal cavity and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 4:122-127, 1984.
77. CLARK LA, *EASMON CSF: Opsonic requirements of Staphylococcus epidermidis*. *J Med Microbiol* 22:1-7, 1986.
78. COLES GA, ALOBAIDI HMM, TOPLEY N, DAVIES M: Opsonic activity of dialysis effluent predicts those at risk of *Staphylococcus epidermidis* peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 2:359-365, 1987.
79. DE VECCHI AF, KOPPLE JD, YOUNG GA, NOLPH KD, VONESH EF, CASTELNOVO C, DICHIRO J, NISSENSON A, BROWNJOHN AM, PROWANT B, ALGRIM C: Plasma and dialysate immunoglobulin G in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: A multicentric study. *Am J Nephrol* 10:451-456, 1990.
80. KURODA M, KAWANO M, ITOH M, KONOSHITA T, HATAKEYAMA S, KONI I, TAKEDA R, KUSUNOKI N: Significance of immunoprotein measurements in peritoneal effluents in CAPD peritonitis, in: *Current Concepts in Peritoneal Dialysis*, edited by Ota K, Maher JF, Winchester JF, Hirszel P, Amsterdam, Elsevier, 1992, pp 266-278.
81. NAGANO M, TAGAWA H, YAMAKADO M, UMEZU M, SAITO H: Can serum and dialysate IgG levels predict the risk of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients?, in: *Current Concepts in Peritoneal Dialysis*, edited by Ota K, Maher JF, Winchester JF, Hirszel P, Amsterdam, Elsevier, 1992, pp 310-314.
82. LAMPERI S, CAROZZI S: Defective opsonic activity of peritoneal effluent during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Bull* 6:87-92, 1986.
83. KEANE WF, BERGERSON B, PENCE T, PETERSON PK: Challenges for continuous ambulatory peritoneal dialysis, in: *Nephrology: Proceedings of the Xth International Congress of Nephrology*, edited by Davison AM, London, Ballière Tindall, 1988, pp 1255-1267.
84. CAROZZI S, NASINI MG, KUNKL A, CANTARELLA S, LAMPERI S: Response of CAPD patients with a high incidence of peritonitis to intraperitoneal immunoglobulin therapy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 34:635-639, 1988.
85. DRYDEN MS, TALSANIA H, RODGERS J, BAYSTON R, PHILLIPS I: Serological response to coagulase-negative staphylococci in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12:87-92, 1993.
86. SCIATIZZI A, STRIPPOLI P: Prevention of *Staphylococcus aureus* peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis, in: *Immune and Metabolic Aspects of Therapeutic Blood Purification Systems*, edited by Smely LC, Jørstad S, Widerøe TE, Basel, Karger, 1986, pp 191-196.
87. POOLE-WARREN LA, HALLETT MD, HONE PW, BURDEN SH, FARRELL PC: Vaccination for the prevention of staphylococcal infection: Results of a prospective multicentre trial. *Clin Nephrol* 35:198-206, 1991.
88. RICHARDSON JA, BORCHARDT KA: Adverse effect on bacteria of peritoneal dialysis solutions that contain acetate. *Br Med J (Clin Res)* 3:749-752, 1969.

89. BLOODWORTH LL, HARBER MJ: The importance of iron for bacterial growth in peritoneal dialysis fluid, in: *Frontiers in Peritoneal Dialysis*, edited by Maher JF, Winchester JP, New York, Field Rich and Associates, 1986, pp 542-545.
90. BROCK JH: Iron and the outcome of infection (editorial). *Br Med J (Clin Res)* 293:518-520, 1986.
91. HUEBERS HA, FINCH CA: The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol Rev* 67:520-545, 1987.
92. YEWDALE VMA, BOSCOE MJ, BENNETT-JONES DN, CAMERON JS: Clinical applications of crossed immunoelectrophoresis to the study of complement activation. *J Clin Lab Immunol* 24:51-56, 1987.
93. LEWIS S, HOLMES C: Host defence mechanisms in the peritoneal cavity of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 11:14-21, 1991.
94. ALOBAIDI HM, COLES GA, DAVIES M, LLOYD D: Host defence in continuous ambulatory peritoneal dialysis: The effect of dialysate on phagocyte function. *Nephrol Dial Transplant* 1:16-21, 1986.
95. GOLDSTEIN CS, BOMALASKI JS, ZURIER RB, NEILSON EG, DOUGLAS SD: Analysis of peritoneal macrophages in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 26:733-740, 1984.
96. MCGREGOR SJ, BROCK JH, BRIGGS JD, JUNOR BJR: Bactericidal activity of peritoneal macrophages from continuous ambulatory dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2:104-108, 1987.
97. BOS HJ, van BRONSWIJK H, HELMERHORST TJM, OE PL, HOEFSMIT ECM, BEELEN RHJ: Distinct subpopulations of elicited human macrophages in peritoneal dialysis patients and women undergoing laparoscopy: A study on peroxidase activity. *J Leukoc Biol* 43:172-178, 1988.
98. BOS HJ, MEYER F, DE VELD JC, BEELEN RHJ: Peritoneal dialysis fluid induces changes in mononuclear cell proportions. *Kidney Int* 36:20-26, 1989.
99. VALLE MT, DEGL'INNOCENTI ML, GIORDANO P, KUNKL A, CONSTANTINI MT, PERFUMO F, MANCA F, GUSMANO R: Analysis of cellular populations in peritoneal effluents of children on CAPD. *Clin Nephrol* 32:235-238, 1989.
100. HOLMES CJ, LEWIS SL, KUBEY WY, van EPPS DE: Comparison of white blood cell parameters from continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with a high or low incidence of peritonitis. *Am J Kidney Dis* 15:258-264, 1990.
101. LIN C-Y, KU W-L, HUANG T-P: Serial peritoneal macrophage function studies in new and established continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 10:368-373, 1990.
102. BEELEN RHJ, van der MEULEN J, VERBRUGH H, HOEFSMIT ECM, OE PL, VERHOEF J: CAPD, a permanent state of peritonitis: A study on peroxidase activity, in: *Frontiers in Peritoneal Dialysis*, edited by Maher JF, Winchester JP, New York, Field Rich and Associates, 1986, pp 524-530.
103. POULTER LW, CAMPBELL DA, MUNRO C, JANOSSY G: Discrimination of human macrophages and dendritic cells by means of monoclonal antibodies. *Scand J Immunol* 24:351-357, 1986.
104. MCGREGOR SJ, TOPLEY N, JARRRES A, SPEEKENBRINK ABJ, GORDON A, GAHL GM, JUNOR BJR, BRIGGS JD, BROCK JH: Longitudinal evaluation of peritoneal macrophage function and activation during CAPD: Maturity, cytokine synthesis and arachidonic acid metabolism. *Kidney Int* 49:525-533, 1996.
105. GLAZER T, FISHMAN P, KLEIN J, DJALDETTI M: Generation of superoxide anions during phagocytosis by monocytes of uremic patients. *Nephron* 38:40-43, 1984.
106. RUIZ P, GOMEZ F, SCHREIBER AD: Impaired function of macrophage Fc γ receptors in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 322:717-722, 1990.
107. ALEXIEWICZ JM, SMOGORZEWSKI M, FADDA GX, MASARY SG: Impaired phagocytosis in dialysis patients: Studies on mechanisms. *Am J Nephrol* 11:102-111, 1991.
108. MONTGOMERIE JZ, KALMANSON GM, GUZE LB: Renal failure and infection. *Medicine (Baltimore)* 47:1-32, 1968.
109. HAAG-WEBER M, DUMANN H, HIRL WH: Effect of malnutrition and uremia on impaired cellular host defence. *Miner Electrolyte Metab* 18:174-185, 1992.
110. CHATENOU D, JUNGERS P, DESCAMPS-LATSCHA B: Immunological considerations of the uremic and dialysed patient. *Kidney Int* 45(Suppl. 44):S92-S96, 1993.
111. PETERSON PK, LEE D, SUH HJ, KEANE WF: Intracellular survival of *Candida Albicans* in peritoneal macrophages from chronic peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 7:146-152, 1986.
112. TOPLEY N, ALOBAIDI HMM, DAVIES M, COLES GA, WILLIAMS LD, LLOYD D: The effect of dialysate on peritoneal phagocyte oxidative metabolism. *Kidney Int* 34:404-411, 1988.
113. LAMPERI S, CAROZZI S: Peritoneal membrane defence mechanism in CAPD. *Contrib Nephrol* 57:69-78, 1987.
114. BETJES MGH, TUK CW, STRUIJK DG, KREDIET RT, ARISZ L, HOEFSMIT ECM, BEELEN RHJ: Immuno-effector characteristics of peritoneal cells during CAPD treatment: A longitudinal study. *Kidney Int* 43:641-648, 1993.
115. LYONS CR, BALL EJ, TOWES GB, WEISSLER JC, STASTNY P, LIPSCOMB MF: Inability of human alveolar macrophages to stimulate resting T cells correlates with decreased antigen-specific T cell-macrophage binding. *J Immunol* 137:1173-1180, 1986.
116. BOS HJ, KRANENBURG B, BEELEN RHJ: Human peritoneal macrophages enhance HLA-DR expression in culture and are very potent stimulators of an allogenic leukocyte reaction. *Adv Exp Med Biol* 237:801-806, 1988.
117. HAYES ME, O'DONOGHUE DJ, BALLARDIE FW, MAWER EB: Peritonitis induces the synthesis of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D $_3$ in macrophages from CAPD patients. *FEBS Lett* 220:307-310, 1987.
118. SHANY S, RAPOPORT J, ZUILLI I, GAVRIEL A, LAVI N, CHAIMOVITZ C: Metabolism of 25-OH-vitamin D $_3$ by peritoneal macrophages from CAPD patients. *Kidney Int* 39:1005-1011, 1991.
119. REICHEL H, KOEFFLER HP, NORMAN AW: Synthesis in vitro of 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ and 24,25-dihydroxyvitamin D $_3$ by interferon- γ -stimulated normal human bone marrow and alveolar macrophages. *J Biol Chem* 262:10931-10937, 1987.
120. HANCOCK WW, MULLER WA, COTRAN RS: Interleukin-2 receptors are expressed by alveolar macrophages during pulmonary sarcoidosis and are inducible by lymphokine treatment of normal lung macrophage. *J Immunol* 138:185-181, 1987.
121. SHALDON S, DINARELLO CA, WYLER DJ: Induction of interleukin-1 during CAPD. *Contrib Nephrol* 57:207-212, 1987.
122. TOPLEY N, WILLIAMS JD: Role of peritoneal membrane in the control of inflammation in the peritoneal cavity. *Kidney Int* 46(Suppl 48):S71-S78, 1994.
123. LIBETTA C, De NICOLA L, RAMPINO T, DE SIMONE W, MEMOLI B: Inflammatory effects of peritoneal dialysis: Evidence of systemic monocyte activation. *Kidney Int* 49:506-511, 1996.
124. LAMPERI S, CAROZZI S, ICARDI A, NASINI MG: Peritoneal membrane defense mechanism in CAPD. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 31:33-37, 1985.
125. LAMPERI S, CAROZZI S: Immunologic pattern in CAPD patients with low or high peritonitis incidence, in: *Frontiers in Peritoneal Dialysis*, edited by Maher JF, Winchester JP, New York, Field Rich and Associates, 1986, pp 550-558.

126. LAMPERI S, CAROZZI S: Interferon- γ (IFN- γ) as an in vitro enhancing factor of peritoneal macrophage defective bactericidal activity during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Am J Kidney Dis* 11:225-230, 1988.
127. MALES BM, WALSH JJ, AMSTERDAM D: Laboratory indices of clinical peritonitis: Total leukocyte count, microscopy, and microbiologic culture of the peritoneal dialysis effluent. *J Clin Microbiol* 25:2367-2371, 1987.
128. VANHOLDER R, LAMEIRE L, WATERLOOS MA, van LANDSCHOOT N, De SMET R, VOGELEERE P, LAMBERT MC, VIJDT D, RIONGOIR S: Disturbed host defense in peritoneal cavity during CAPD: Characterization of responsible factors in dwell fluid. *Kidney Int* 50:643-652, 1996.
129. CHANDRASEKARAN B, SCHULTZ EF, De BARI VA, RONQUILLO CT, Needleman MA: Surface marker characterization of peritoneal dialysis patients' intraperitoneal leukocytes by monoclonal antibodies, in: *Frontiers in Peritoneal Dialysis*, edited by Maher JF, Winchester JP, New York, Field Rich and Associates, 1986, pp 583-585, 1986.
130. BRANDO B, GALATO R, SEVESO M, SOMMARUGA E, BUSNACH G, MINETTI L: Flow cytometric study of immunocompetent cells and phagocytosis in CAPD effluent. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 34:441-444, 1988.
131. MCGREGOR SJ, BROCK JH, BRIGGS JD, JUNOR BJR: Longitudinal study of peritoneal defense mechanisms in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Int* 9:115-119, 1989.
132. SUASSUNA JHR: In: Mecanismos de defesa celular no peritônio de pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua. Tese de Doutorado (Ciências). Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1996, pp 220.
133. FRICKE H, HARTMANN J, SITTER T, STELDINGER R, RIEBER P, SCHIFFL H: Continuous ambulatory peritoneal dialysis impairs T lymphocyte selection in the peritoneum. *Kidney Int* 49:1386-1395, 1996.
134. HONDA K, NITTA K, YUMURA W, SANAKA T, NIHEI H: Analysis of the expression of cell surface antigens and intercellular adhesion molecules on lymphocytes in CAPD patients. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 37:134-139, 1995.
135. ALLEN L: The peritoneal stomata. *Anat Rec* 67:89-99, 1936.
136. LEAK LV: Interaction of mesothelium to intraperitoneal stimulation. I. Aggregation of peritoneal cells. *Lab Invest* 48:479-491, 1983.
137. WANG N-S: The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. *Am Rev Respir Dis* 111:12-20, 1975.
138. SUASSUNA JHR, NEVES FC, GLANCEY G, OGG CS, HARTLEY RB, CAMERON JS: Mesothelial and endothelial cell markers of activation in the peritoneal membrane of CAPD patients, in: *Current Concepts in Peritoneal Dialysis*, edited by Ota K, Maher JP, Winchester JP, Hirszel P, Amsterdam, Excerpta Medica, 1992, pp 11-16.
139. SONTHEIMER RD, MATSUBARA T, SEELIG Jr LL: A macrophage phenotype for a constitutive, class II antigen-expressing, human dermal perivascular dendritic cell. *J Invest Dermatol* 93:154-159, 1989.
140. SONTHEIMER RD: Perivascular dendritic macrophages as immunobiological constituents of the human dermal microvascular unit. *J Invest Dermatol* 93(Suppl 2):S96-S101, 1989.
141. LOWRY SF: Cytokine mediators of immunity and inflammation. *Arch Surg* 128:1235-1241, 1993.
142. CARLOS TM, HARLAN JM: Membrane proteins involved in phagocyte adherence to endothelium. *Immunol Rev* 114:5-28, 1990.
143. SPRINGER TA: Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 346:425-433, 1990.
144. RUOSLAHTI E: Integrins. *J Clin Invest* 87:1-5, 1991.
145. RICE GE, MUNRO JM, CORLESS C, BEVILACQUA MP: Vascular and nonvascular expression of INCAM-110: A target for mononuclear leukocyte adhesion in normal and inflamed human tissues. *Am J Pathol* 138:385-393, 1991.
146. DOUVDEVANI A, RAPOPORT J, KONFORTY A, ARGOV S, OVNAT A, CHAIMOVITZ C: Human peritoneal mesothelial cells synthesize IL- α e IL- β . *Kidney Int* 46:993-1001, 1994.
147. STYLIANOU E, COLES GA, DAVIES M, WILLIAMS JD: Human peritoneal mesothelial cells: Structural features and functional characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2:455, 1987.
148. TOPLEY N, PETERSEN MM, MACKENZIE R, NEUBAUER A, STYLIANOU E, KAEVER V, DAVIES M, COLES GA, J-RRES A, WILLIAMS JD: Human peritoneal mesothelial cell prostaglandin synthesis: Induction of cyclooxygenase mRNA by peritoneal macrophage-derived cytokines. *Kidney Int* 46:900-909, 1994.
149. LAMPERI S, CAROZZI S: Suppressor resident peritoneal macrophages and peritonitis incidence in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 44:219-225, 1986.
150. JONJIC N, PERI G, BERNASCONI S, SCIACCA FL, COLLOTTA F, PELICCI PG, LANFRANCONE L, MANTOVANI A: Expression of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells. *J Exp Med* 176:1165-1174, 1992.
151. TOPLEY N, ZARIN B, J-RRES A, WESTWICK J, DAVIES M, COLES GA, WILLIAMS JD: Human peritoneal mesothelial cells (HPMC) synthesize interleukin-8 (IL-8): Sinergistic induction by interleukin-1 and tumor necrosis factor (TNF α). *Am J Pathol* 142:1876-1886, 1993.
152. MILLER MD, KRANGEL MS: Biology and biochemistry of the chemokines: A family of chemotactic and inflammatory cytokines. *Crit Rev Immunol* 12:17-46, 1992.
153. LEONARD EJ, SKEEL A, YOSHIMURA T, NOER K, KUTVIRT S, Van EPPS D: Leukocyte specificity and binding of human neutrophil attractant/activation protein-1. *J Immunol* 144:1323-1330, 1990.
154. ROLLINS BJ, YOSHIMURA T, LEONARD EJ, POBER JS: Cytokine-activated human endothelial cells synthesize and secrete a monocyte chemoattractant, MCP-1/JE. *Am J Pathol* 136:1229-1233, 1990.
155. WEBB L, EHRENGRUBER M, CLARK-LEWIS I, BAGGIOLINI M, ROT A: Binding to heparan sulphate or heparin enhances neutrophil responses to IL-8. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:7158-7162, 1993.
156. ROT A: Neutrophil attractant/activation protein-1 (interleukin-8) induces in vitro neutrophil migration by haptotactic mechanism. *Eur J Immunol* 23:303-306, 1993.
157. GIMBRONE Jr MA, OBIN MS, BROCK AF, LUIS EA, HASS PE, HEBERT CA, YIP YK, LEUNG DW, LOWE DG, KOHR WJ, DARBONNE WC, BECHTOL B, BAKER JB: Endothelial interleukin-8: A novel inhibitor of leukocyte-endothelial interactions. *Science* 246:1601-1603, 1989.
158. HECHTMAN DH, CYBULSKY MI, FUCHS HJ, BAKER JB, GIMBRONE Jr MA: Intravascular IL-8. Inhibitor of polymorphonuclear leukocyte accumulation at sites of acute inflammation. *J Immunol* 147:883-892, 1991.
159. TOPLEY N, J-RRES A, LUTTMAN W, PETERSEN MM, LANG MJ, THIERAUCH KH, MILLER C, COLES GA, DAVIES M, WILLIAMS JD: Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-6: Induction by IL- β and TNF α . *Kidney Int* 43:226-233, 1993.
160. SCHINDLER R, MANCILLA J, ENDERS S, GHORBANI R, CLARK SC, DINARELLO CA: Correlations in the production of interleukin-6, IL-1 and TNF α in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 75:40-47, 1990.
161. EDMISTON Jr CE, GOHEEN MP, KORNHALL S, JONES FE, CONDON RE: Fecal peritonitis: Microbial adherence to serosal mesothelium and resistance to peritoneal lavage. *World J Surg* 14:176-183, 1990.

162. READ RR, EBERWEIN P, DASGUPTA MK, GRANT SK, LAM K, NICKEL JC, COSTERTON JW: Peritonitis in peritoneal dialysis: Bacterial colonization by biofilm spread along the catheter surface. *Kidney Int* 35:614-621, 1989.
163. HAAGEN IA, HEEZIUS HC, VERKOOYEN RP, VERHOEF J, VERBRUGH HA: Adherence of peritonitis-causing *Staphylococci* to human peritoneal mesothelial cell monolayers. *J Infect Dis* 161:266-273, 1990.
164. GLANCEY GR, CAMERON JS, OGG CS, POSTON S: Adherence of *Staphylococcus aureus* to cultures of human peritoneal mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 8:157-162, 1993.
165. MUIJSKEN MA, HEEZIUS HJCM, VERHOEF J, VERBRUGH HA: Role of mesothelial cells in peritoneal antibacterial defence. *J Clin Pathol* 44:600-604, 1991.
166. WOOD Jr WB, SMITH MR, WATSON B: Studies on the mechanism of recovery in pneumococcal pneumonia. IV. The mechanism of phagocytosis in the absence of antibody. *J Exp Med* 84:387-403, 1946.
167. WOOD Jr WB, SMITH MR, PERRY WD, BERRY JW: Studies on the cellular immunology of acute bacteremia. I. Intravascular leukocytic reaction and surface phagocytosis. *J Exp Med* 94: 521-534, 1951.
168. FISCHER H, AX W, FREUND-M-LBERT E, HOLUB M, KRSMANN WF, MATTHES ML: Studies on phagocytic cells of the omentum, in: *Mononuclear Phagocytes*. edited by van Furth R, Oxford, Blackwell, 1970, pp 528-547.
169. DOBBIE JW, ZAKI M, WILSON L: Ultrastructural studies on the peritoneum with special reference to chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Scott Med J* 26:213-223, 1981.
170. GOTLOIB L, DIGENIS GE, RABINOVICH S, MEDLINE A, OREOPOULOS DG: Ultrastructure of the normal rabbit mesentery. *Nephron* 34:248-255, 1983.
171. Di PAOLO N, SACCHI G, De MIA M, GAGGIOTTI E, CAPOTONDO L, ROSSI P, BERNINI M, PUCCI AM, IBBA L, SABATELLI P, ALESSANDRINI C: Morphology of the peritoneal membrane during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 44:204-211, 1986.
172. POLLOCK CA, IBELS LS, ECKSTEIN RP, GRAHAM JC, CATERSON RJ, MAHONY JF, SHEIL AGR: Peritoneal morphology on maintenance dialysis. *Am J Nephrol* 9:198-204, 1989.
173. FAN S-T, EDGINGTON TS: Coupling of the adhesive receptor CD11b/CD18 to functional enhancement of effector macrophage tissue factor response. *J Clin Invest* 87:50-57, 1991.
174. DOBBIE JW: New concepts in molecular biology and ultrastructural pathology of the peritoneum: Their significance for peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 15:97-109, 1990.
175. ZIEGLER-HEITBROCK H-WL: The biology of the monocyte system. *Eur J Cell Biol* 49:1-12, 1989.
176. SUASSUNA JH, DAS NEVES FC, HARTLEY RB, OGG CS, CAMERON JS: Immunohistochemical studies of the peritoneal membrane and infiltrating cells in normal subjects and in patients on CAPD. *Kidney Int* 46:443-454, 1994.
177. SHIMOTSUMA M, KAWATTA M, HAGIWARA A, TAKAHASHI T: Milky spots in the human greater omentum. Macroscopic and histological identification. *Acta Anat (Basel)* 136:211-216, 1989.
178. KRIST LF, EESTERMANS IL, STEENBERGEN JJ, HOEFSMIT EC, CUESTA MA, MEYER S, BEELEN RH: Cellular composition of milky spots in the human greater omentum: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Anat Rec* 241:163-174, 1995.
179. BOS JD, ZONNEVELD I, DAS PK, KRIEG SR, van der LOOS CM, KAPSENBERG ML: The skin immune system (SIS): Distribution and immunophenotype of lymphocyte subpopulations in normal human skin. *J Invest Dermatol* 88:569-573, 1987.
180. CICHOCKI T, HANICKI Z, SULOWICZ W, SMOLENSKI O, KOPEC J, ZEMBALA M: Output of peritoneal cells into peritoneal dialysate. Cytochemical and functional studies. *Nephron* 35:175-182, 1983.
181. WILLIAMS PS, HENDY MS, ACKRILL P: Routine daily surveillance cultures in the management of CAPD patients. *Perit Dial Bull* 7:183-186, 1987.
182. SLINGENEYER A, MION C, DESPAUX E, PEREZ C, DUPONT J, DANSETTE AM: Use of bacteriologic filter in the prevention of peritonitis associated with peritoneal dialysis: Long term clinical results in intermittent and continuous ambulatory peritoneal dialysis, in: *Peritoneal Dialysis*, edited by Atkins RC, Thomson NM, Farrell PC, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1981, pp 301-312.
183. PETERSON PK, KEANE WF: Infections in chronic peritoneal dialysis patients. *Curr Clin Top Infect Dis* 6:239-260, 1985.
184. GOKAL R: Peritoneal dialysis, in: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, edited by Cameron S, Davison AM, Grünfeld J-P, Kerr D, Ritz E, Oxford, Oxford University Press, 1992, pp 1477-1505.
185. Canadian CAPD clinical trials group. Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): A multicentre randomized clinical trial comparing the Y connector disinfectant system to standard systems. *Perit Dial Int* 9:159-163, 1989.
186. NOLPH KD: What's new in peritoneal dialysis - An overview. *Kidney Int* 42 (Suppl 38):S148-S152, 1992.
187. UTTLEY L, ROGERS A, TURNER K, GOKAL R: Y set reduction in peritonitis: disinfectant or "flush before fill"?, in: *Current Concepts in Peritoneal Dialysis*, edited by Ota K, Maher JF, Winchester JF, Hirszel P, Amsterdam, Elsevier, 1992, pp 228-232.
188. TENCKHOFF H, SCHECHTER H: A bacteriologically safe peritoneal access device. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 14:181-186, 1968.
189. ASH SR, CARR DJ: Peritoneal access devices: Biocompatibility and hydraulic function, in: *Clinical Dialysis*, edited by Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, Norwalk, Appleton-Century-Crofts, 1984, pp 221-262.
190. PINHO PRA, SUASSUNA JHR, PAREDES AC, JURADO E: Laparoscopic positioning of Tenckhoff catheters. *Dig Dis Sci* 31(Suppl):225S, 1986.
191. WARD RA, KLEIN E, WATHEN RL: Peritoneal catheters. *Perit Dial Bull* 3 (Suppl):S9-S17, 1983.
192. TWARDOWSKI ZJ, DOBBIE JW, MOORE HL, NICHOLS WK, DESPAIN JD, ANDERSON PC, KHANNA R, NOLPH KD, LOY TS: Morphology of peritoneal dialysis catheter tunnel: Macroscopy and light microscopy. *Perit Dial Int* 11:237-251, 1991.
193. DIGENIS GE, KHANNA R, PANTALONY D: Eosinophilia after implantation of the peritoneal catheter. *Perit Dial Bull* 2:98-99, 1982.
194. GRISTINA AG, NAYLOR P, MYRVIK Q: Infections from biomaterials and implants: A race for the surface. *Med Prog Technol* 14:205-224, 1988.
195. SWARTZ R, HOLMES C: Macrophages. *N Engl J Med* 333:1546, 1995.
196. DASGUPTA M, BETTCHER KB, ULAN RA, BURNS V, LAM K, DOSSETOR JB, COSTERTON JW: Relationship of adherent bacterial biofilm to peritonitis in chronic ambulatory dialysis. *Perit Dial Bull* 7:168-173, 1987.
197. DASGUPTA MK, COSTERTON JW: Significance of biofilm-adherent bacterial microcolonies on Tenckhoff catheters of CAPD patients. *Blood Purif* 7:144-155, 1989.
198. HOLMES CJ, EVANS R: Biofilm and foreign body infection - The significance to CAPD-associated peritonitis. *Perit Dial Bull* 6:168-177, 1986.
199. SCHNEMANN B, SCHWARTZ P, QUELLHORST E: Results of electron microscopic studies of peritoneal dialysis catheters: Conclusions for peritonitis therapy. *Contrib Nephrol* 57:122-129, 1987.

200. Vas SI: Infections of continuous ambulatory peritoneal dialysis catheters. *Infect Dis Clin North Am* 3:301-308, 1989.
201. JANSEN B, PETERS G: Foreign body associated infection. *J Antimicrob Chemother* 32(Suppl A):69-75, 1993.
202. MARSH P, MARTIN M: *Oral Microbiology*. Washington, American Society for Microbiology, 1984, pp 120.
203. ELEK SD, CONEN PE: The virulence of *Staphylococcus pyogenes* for man. A study of the problem of wound infection. *Br J Exp Pathol* 38:573-586, 1957.
204. COSTERTON JW, CHENG KJ, GEESEY GG, LADD TI, NICKEL JC, DASGUPTA M, MARRIE TJ: Bacterial biofilm in nature and disease. *Annu Rev Microbiol* 41:435-464, 1987.
205. HARVEY DM, SHEPPARD KJ, MORGAN AG, FLETCHER J: Effect of dialysate fluid on phagocytosis and killing by normal neutrophils. *J Clin Microbiol* 25:1424-1427, 1987.
206. van BRONSWIJK H, VERBRUGH HA, HEEZIUS EC, van der MEULEN J, OE PL, VERHOEF J: Dialysis fluid and local resistance in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7:368-373, 1988.
207. RUBIN J, LIN LM, CRUSE J, BOWER JD: Host defense mechanisms on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 20:140-144, 1983.
208. LIBEREK T, TOPLEY N, JÖRRES A, COLES GA, GAHL GM, WILLIAMS JD: Peritoneal dialysis fluid inhibition of phagocyte function: Effects of osmolality and glucose concentration. *J Am Soc Nephrol* 3:1508-1515, 1993.
209. LIBEREK T, TOPLEY N, JÖRRES A, PETERSEN MM, COLES GA, GAHL GM, WILLIAMS JD: Peritoneal dialysis fluid inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst activation is related to the lowering of intracellular pH. *Nephron* 65:260-265, 1993.
210. CHAIMOVITZ C, RAPOPORT J, KONFORTI A, DOUVDEVANI A: Commercial dialysis fluid causes intracellular acidosis in peritoneal macrophages (abstract). *J Am Soc Nephrol* 3:407, 1992.
211. SIMCHOWITZ L, TEXTOR JA: Lactic acid secretion by human neutrophils. Evidence for an [H⁺] + [lactate] co-transport system. *J Gen Physiol* 100:341-367, 1992.
212. PEDERSEN FB: Lactate-versus bicarbonate-based peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 15(Suppl):S47-S51, 1995.
213. JÖRRES A, JÖRRES D, TOPLEY N, GAHL GM, MAHIOUT A: Leukotriene release from peripheral and peritoneal leukocytes following exposure to peritoneal dialysis solutions. *Nephrol Dial Transplant* 6:495-501, 1991.
214. STEINHÄUER HB, BRUGGER U, ATMANSPACHER R, LUBRICH-BIRKNER I, SCHOLLMAYER P: Effect of CAPD dialysate on the release of eicosanoids and cytokines from human peritoneal macrophages. *Perit Dial Bull* 8:47-52, 1992.
215. JÖRRES A, JÖRRES D, GAHL GM, SCHULZ E, MAHIOUT A: Peritoneal dialysate inhibits leukotriene release from peripheral and peritoneal polymorphonuclear leukocytes. *Artif Organs* 15:331, 1991.
216. JÖRRES A, JÖRRES D, GAHL GM, KESSEL M, MÜLLER C, KÖTTGEN E, SERKE S, SCHULZ E, MAHIOUT A: Leukotriene B₄ and tumor necrosis factor release from leukocytes. *Nephron* 58:276-282, 1991.
217. JÖRRES A, TOPLEY N, WITOWSKI J, LIBEREK T, GAHL GM: Impact of peritoneal dialysis solutions on peritoneal immune defense. *Perit Dial Int* 13(Suppl 2):S291-S294, 1993.
218. DOUVDEVANI A, RAPOPORT J, KONFORTY A, ZLOTNIK M, CHAIMOVITZ C: The effect of peritoneal dialysis fluid on the release of IL-1b e TNF-a by macrophages/monocytes. *Perit Dial Int* 13:112-117, 1993.
219. CHAIMOVITZ C: Peritoneal Dialysis. *Kidney Int* 45:1226-1240, 1994.
220. JÖRRES A, GAHL GM, FREI U: Peritoneal dialysis fluid biocompatibility: Does it really matter? *Kidney Int* 46(Suppl 48):S79-S86, 1994.
221. JÖRRES A, GAHL GM, FREI U: *In vitro* studies on the effect of dialysis solutions on peritoneal leukocytes. *Perit Dial Int* 15(Suppl):S41-S46, 1995.
222. DOBBIE JW: The durability of the peritoneal membrane. *Perit Dial Int* 15(Suppl):S87-S92, 1995.
223. ROBSON MC, HEGGERS JP: Effect of hyperglycemia on survival of bacteria. *Surg Forum* 20:56-57, 1969.
224. HOSTETTER MK: Handicaps to host defense. Effect of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes* 39:271-275, 1990.
225. STRIETER RM, KUNKEL SL, BONE RC: Role of tumor necrosis factor-a in disease states and inflammation. *Crit Care Med* 21:S447-S463, 1993.
226. TOPLEY N: The cytokine network controlling peritoneal inflammation. *Perit Dial Int* 15(Suppl):S35-S40, 1995.
227. BRULEZ HFH, VERBRUGH HA: First-line defense mechanisms in the peritoneal cavity. *Perit Dial Int* 15(Suppl):S24-S34, 1995.
228. CALAME W, AFRAM C, BLIJLEVEN N, HENDRICKX RJBM, NAVAMAR F, BEELEN RHJ: Phagocytosis and killing of suspended and adhered bacteria by peritoneal cells after dialysis. *Perit Dial Int* 15:320-327, 1995.
229. COREY P: An approach to the statistical analysis of peritonitis data from patients on CAPD. *Perit Dial Bull* 6:S29-S32, 1981.
230. DINARELLO CA, WOLFF SM: The role of interleukin-1 in disease. *N Eng J Med* 328:106-113, 1993.
231. CAIRNS HS, BECKETT J, RUDGE CJ, THOMPSON FD, MANSELL MA: Treatment of resistant CAPD peritonitis by temporary discontinuation of peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 32:27-30, 1989.
232. MARTIS L: Industry perspectives on biocompatibility of peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 15:S96-S99, 1995.
233. CAMERON JS: The future of nephrology with special regard to advances in treatment. *Kidney Int* 42(Suppl. 38):S203-S214, 1992.

TROMBOSE DO ACESSO VASCULAR: COMO ABORDAR E PREVENIR

Manuel Carlos Martins de Castro



Durante o tratamento dialítico diversos fatores estão envolvidos de modo a permitir atingir o que se convencionou denominar diálise adequada. Aceitação regular pelo paciente das orientações médicas, a vigilância constante sobre as alterações hidroeletrólíticas, metabólicas e hormonais, a qualidade do material de diálise, que deve incorporar tecnologia suficiente para permitir atingir as metas estabelecidas na prescrição da diálise e, finalmente, a supervisão e a integração multiprofissional no sentido da rápida correção dos desvios do objetivo são fatores que contribuem, definitivamente, para melhorar a qualidade da diálise.

Como se observa, todos esses fatores são passíveis de pronta e rápida intervenção; entretanto, um fator adicional e fundamental na prescrição da diálise é a qualidade do acesso vascular. Ainda hoje, este é um fator que representa, tanto do ponto de vista agudo quanto crônico, o calcanhar de Aquiles do tratamento dialítico.

Atualmente, para o tratamento hemodialítico crônico, o acesso à circulação sanguínea é feito por meio de uma fístula arteriovenosa (FAV) construída com veias nativas ou através de um enxerto com politetrafluoretileno (PTFE). Ainda nessa linha, o acesso à circulação pode ser obtido por meio da colocação de um cateter permanente tunelizado com "cuff" do tipo PermCath®.

Em nosso meio, as FAVs construídas com a artéria radial (Brescia-Cinino) ou as fístulas criadas com a artéria braquial são, ainda, os acessos vasculares mais utilizados para a hemodiálise crônica. Por outro lado, nos Estados Unidos estima-se que, na década de 80, dependendo do centro de diálise, da idade e sexo do paciente e da pre-

sença ou não de *Diabetes mellitus*, os enxertos representavam algo em torno de 50 a 60% dos acessos vasculares¹. Mais recentemente, Windus estimou que, somente em 1990, aproximadamente 11% dos pacientes em diálise nos Estados Unidos utilizavam como acesso uma FAV construída com veias nativas².

Frente a um paciente com necessidade de tratamento dialítico crônico, o médico deve, ao escolher a melhor opção de acesso vascular, levar em consideração uma série de fatores. As FAVs construídas com a artéria radial apresentam como vantagens uma sobrevida longa e um índice pequeno de complicações. Por outro lado, apresentam uma frequência elevada de falência imediata e necessitam de um tempo maior de maturação. Desse modo, dependendo da urgência dialítica, isto pode significar a necessidade da utilização de um cateter para acesso venoso temporário. As FAVs construídas com a artéria braquial devem ser reservadas para pacientes que não são candidatos a uma fístula radial por razões diversas, como veia ou artéria de fino calibre. As fístulas braquiais podem também ser utilizadas em pacientes onde uma FAV radial trombosou ou não se desenvolveu adequadamente. Nesses pacientes, a FAV braquial deve ser construída, preferencialmente, no mesmo braço onde foi feita inicialmente a fístula radial, pois a dilatação venosa, resultado da fístula prévia, aumenta as chances de sucesso.

Para as fístulas braquiais, a morbidade parece semelhante àquela observada para as fístulas mais distais; entretanto, sua sobrevida a longo prazo é desconhecida e, por serem fístulas de alto débito, podem levar a instabilidade cardiovascular com

piora da função miocárdica. Além disto, quando as FAVs braquiais são construídas com a veia basilica ao invés da veia cefálica, é freqüentemente necessário superficializar o trajeto venoso no sentido de facilitar a punção antes da hemodiálise. Finalmente, os enxertos de PTFE podem ser construídos na maioria dos pacientes e, geralmente, são disponíveis para punção dentro de duas semanas; entretanto, são caros, apresentam elevado risco de trombose, freqüentemente podem apresentar estenoses, principalmente na anastomose venosa, necessitando de angioplastia ou revisão cirúrgica e, finalmente, quando infectados, têm que ser removidos.

Como se percebe, é grande a lista de prós e contras para cada tipo de acesso vascular. Entretanto, uma vez estabelecido o tipo de acesso, sua sobrevida dependerá da presença de alguns fatores que podem favorecer o aparecimento da trombose. Destes fatores, os que se destacam são um suprimento de sangue inadequado, o desenvolvimento de uma estenose no trajeto da FAV ou nos vasos de sua drenagem e, finalmente, a trombose poderá ocorrer em decorrência de condições próprias do paciente que, isoladamente ou em associação, podem predispor a um risco aumentado de trombose.

O fluxo sangüíneo na FAV é um dos mais importantes determinantes da trombose da fístula e, nesse sentido, várias técnicas, para medida indireta do fluxo, são recomendadas para avaliar o risco de trombose. Utilizando essas técnicas, tem-se estimado que o fluxo na FAV pode variar entre 200 e 2.500ml/min. A presença de problemas locais, como tamanho das artérias e veias, retardo ou falha de maturação, presença de hipotensão, além de fatores associados como sexo feminino, idade avançada e presença de *Diabetes mellitus*, podem contribuir para o hipofluxo na FAV.

Os estudos têm sugerido que, para FAV, construídas com veias nativas ou enxertos, quando o fluxo sangüíneo é inferior a 750ml/min ocorre um elevado risco de trombose nos seguintes seis meses^{3,4}, havendo, inclusive, uma relação inversa entre essas variáveis, ou seja, quanto menor o fluxo de sangue mais precoce a trombose³. Ainda nessa linha de raciocínio, Sands et al.⁵ sugerem que, pelo menos para FAV construídas com enxerto, um fluxo sangüíneo inferior a 1.200ml/min é altamente sugestivo de falência do enxerto nos próximos seis meses, justificando-se, portanto, a utilização de uma abordagem cirúrgica ou angioplastia transluminal para revisão do acesso.

Na prática, toda a FAV que não permite a obtenção de um fluxo de sangue para o dialisador de pelo menos 300ml/min ou que apresente freqüente

colabamento, ou seja, desenvolvimento de pressão negativa no monitor de pressão arterial, deve ser revista para a detecção de possíveis estenoses.

Os métodos utilizando ultra-som com Doppler colorido⁶ e as técnicas de diluição de um indicador (traçador) acopladas ou não ao ultra-som³ são as mais utilizadas para quantificar o fluxo sangüíneo no acesso vascular. Entretanto, essas técnicas são caras, demoradas e sujeitas a erros de interpretação do observador⁶, o que reduz a sua utilização na prática clínica.

Sem dúvida, de todos os fatores envolvidos na trombose da FAV o mais importante é o desenvolvimento de estenoses ao longo da fístula. Quando essas estenoses são maiores que 50%, elas passam a ser clinicamente importantes e podem favorecer a trombose⁸.

Nas FAVs com veias nativas, as estenoses podem ocorrer ao longo de toda a fístula; já nas fístulas construídas com PTFE, as estenoses ocorrem, preferencialmente, na zona da anastomose venosa. As estenoses podem, também, ocorrer no território de drenagem da FAV como nas veias subclávia, axilar e inominada. Nesses casos, estão quase sempre relacionadas a trauma vascular, secundário à inserção prévia de um cateter temporário para hemodiálise, ou à arterialização progressiva das veias de drenagem, onde a elevação do fluxo sangüíneo pode induzir hiperplasia angio-intimal seguida de esclerose localizada⁷.

As alterações histopatológicas observadas nos locais de estenose mostram uma hiperplasia da íntima com proliferação das células do músculo liso vascular e deposição de matriz extracelular, de modo que estes dois componentes formam a neoíntima. Os fatores envolvidos nesse tipo de resposta são pobremente compreendidos; entretanto, acredita-se que o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), liberado a partir de plaquetas que aderem ao endotélio danificado, pode provocar a proliferação de células do músculo liso. O PDGF é também um potente agente quimiotático para as células do músculo liso vascular e parece necessário para a migração destas células da média para a íntima. Além disto, o PDGF pode ser produzido pelas células endoteliais, pelos monócitos e pelos macrófagos. Sendo assim, levando-se em consideração a sua ação biológica, seus sítios de produção e sua presença em concentrações elevadas nas zonas de estenose, o PDGF é provavelmente um dos mais importantes mediadores do desenvolvimento da hiperplasia da íntima.

Outra molécula importante é o fator de crescimento fibroblástico (FGF). Este mediador pode ser produzido pelas células endoteliais, monóci-

tos e macrófagos e pelas células musculares lisas e, embora pouco secretado sob condições normais, é liberado em resposta à lesão celular. Outra molécula potencialmente envolvida na expansão da matriz extracelular é o fator transformante de crescimento β (TGF- β). Este mediador é produzido pelas plaquetas, pelas células do músculo liso quando ativadas pelos monócitos e macrófagos, e pode também, diretamente, estimular ou inibir a proliferação das células do músculo liso.

Também a interleucina 6 (IL-6) e níveis elevados de insulina plasmática podem contribuir para a replicação da célula do músculo liso vascular, contribuindo então para a hiperplasia neointimal, principalmente, na presença de nível elevado de PDGF. A expressão aumentada da molécula de adesão intracelular (ICAM-1) e da molécula de adesão da célula vascular (VCAM-1) é, provavelmente, resultado da ativação da célula endotelial e da interação da célula endotelial com o leucócito; entretanto, mais estudos são necessários para esclarecer se esses fatores estão envolvidos na patogênese da estenose da FAV. Pacientes que apresentam hiperlipoproteinemia severa, como demonstrado por baixos valores de HDL colesterol e relação apo A₁/apo B, e valores mais elevados de triglicérides, apolipoproteína B e relação colesterol total/HDL-colesterol também experimentam uma maior chance de progressiva estenose da FAV.

Os fatores de coagulação podem estar envolvidos nos processos de estenose da FAV. A trombina é importante não somente em termos de coagulação, mas também pelo seu efeito na migração e crescimento da célula do músculo liso vascular. A ativação da trombina induz ainda a síntese de PDGF, da proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) e do fator vasorrelaxante derivado do endotélio (EDRF), que podem atuar estimulando os processos de estenose. Entretanto, apesar desses conhecimentos, mais estudos são necessários para avaliar a importância da geração de trombina na patogênese da estenose e trombose da FAV. Além disso, os pacientes em diálise têm um reduzido nível de proteína C, um inibidor natural da coagulação, e cuja deficiência está associada com risco aumentado de trombose venosa.

Apesar de todos esses conhecimentos, o impacto dos nível sérico das citocinas, das moléculas de adesão, da insulina, dos lípides e dos fatores de coagulação na progressão da estenose e posterior trombose da FAV não estão totalmente esclarecidos e novos estudos nesse campo são necessários. O leitor interessado nesses aspectos tem excelentes revisões disponíveis na literatura^{9,10}.

Quando a estenose da via de saída da FAV é intensa e prolongada, o diagnóstico é feito facil-

mente pela presença de sinais de hipertensão venosa crônica. Ingurgitamento vascular de vasos não pertencentes à fistula, edema do membro e eventuais ulcerações são os sinais clínicos observados. Entretanto, quando a estenose é menos intensa e menos prolongada, nem sempre esses sinais clínicos estão presentes. Nessas condições, o diagnóstico é feito a partir de evidências indiretas da presença da estenose. Elevação da pressão venosa e da recirculação, com conseqüente redução da eficiência da diálise, são os parâmetros mais utilizados.

Utilizando fluxos de sangue de 200 a 225ml/min, Schwab et al.¹¹ estimaram que pressão venosa superior a 150mmHg nos 30 primeiros minutos da diálise apresenta uma especificidade de 93% e uma sensibilidade de 86% na detecção da estenose venosa superior a 50%. Choudhury et al.¹² confirmaram esses achados verificando que, para fluxos de sangue de 250ml/min, o valor da pressão venosa crítica era de 145mmHg (sensibilidade 82%, especificidade 90%). Por outro lado, para fluxos de sangue de 300ml/min o valor da pressão venosa crítica era de 170mmHg (sensibilidade 100%, especificidade 79%). Já para fluxo de sangue muito elevado, cerca de 400ml/min, os valores críticos de pressão venosa para suspeita de estenose venosa não puderam ser calculados. Ainda neste estudo, os autores chamam a atenção para o fato de que a presença de colaterais venosas parece oferecer proteção contra a falência do enxerto, independente da severidade da estenose na veia de drenagem. Entretanto, quando a pressão venosa aumenta acima do nível crítico, independente da presença ou não de circulação colateral, a falência da FAV pode ocorrer. Esta observação sugere que as FAVs construídas com veia nativa estariam mais protegidas da estenose devido à presença de circulação colateral.

A recirculação na FAV é calculada como a diferença de concentração da uréia em veia periférica menos a concentração de uréia na linha arterial, dividido pela diferença na concentração de uréia em veia periférica menos a concentração de uréia na linha venosa. Esta razão tende a se elevar quando existe um aumento do fluxo de sangue extracorpóreo durante a diálise. Esta elevação será tanto maior quanto menor o aporte de sangue para a FAV ou quanto maior a pressão no território de drenagem da fistula.

Em condições de diálise de alta eficiência (fluxo de sangue de 400ml/min), Windus et al.¹³ estimaram que, com recirculação superior a 15%, ocorria uma probabilidade de 82% de a fistulografia mostrar um grau significativo de estenose ou oclusão. Nesses pacientes, a correção da esteno-

se, através da angioplastia transluminal ou revisão cirúrgica, implicou numa redução da recirculação de 33 ± 4 para $12 \pm 2\%$. Ainda nesse estudo, os autores não observaram nenhuma correlação entre recirculação e pressão venosa.

Alguns pacientes podem apresentar fistulografias normais, apesar de elevadas frações de recirculação. Nesses pacientes, a recirculação é provavelmente secundária, pelo menos em parte, ao suprimento arterial inadequado para a fístula em decorrência de vasos arteriais finos, presença de doença vascular periférica, redução do débito cardíaco ou hipotensão arterial intra e/ou interdialítica.

Por fim, Collins et al.¹⁴ observaram que, para diálises de alta eficiência, a pressão venosa apresenta limitado uso no prognóstico de estenose venosa. Para fluxo de sangue de 400ml/min somente pressão venosa superior a 240mmHg estava associada com estenose venosa significativa em 80% das vezes; entretanto, em pacientes com pressão venosa inferior a 240mmHg, ocorria um grande "overlap" de indivíduos normais com pacientes com estenose, fazendo com que, nessas condições, a pressão venosa fosse de limitada utilidade do ponto de vista clínico.

Embora a pressão venosa na diálise convencional e a recirculação na diálise de alta eficiência sejam metodologias úteis para diagnóstico da estenose da FAV, principalmente se esses métodos são utilizados em associação com o ultra-som com Doppler, a fistulografia ainda é o método mais reconhecido para diagnóstico tanto das estenoses venosas quanto das causas de um aporte de sangue insuficiente para a FAV. Tecnicamente, o procedimento é fácil de ser realizado e implica a punção da veia arterializada, após a aplicação de um garrote para induzir o fluxo retrógrado do contraste na tentativa de visualizar a artéria que está suprimindo a fístula. Esporadicamente, pode ser necessária a punção arterial, principalmente nos casos onde é necessária a avaliação da zona da anastomose arteriovenosa.

O resultado final de qualquer problema no acesso vascular é a diálise inadequada, seja por uma dose de tratamento ineficiente antes da trombose da fístula, seja pela suspensão temporária do tratamento quando o acesso vascular está trombosado. Portanto, a tendência de retardar o tratamento da disfunção do acesso até que o problema seja severo e o tratamento passe a ficar restrito à revisão cirúrgica pode acarretar problemas maiores. Sendo assim, frente à suspeita clínica de uma estenose na FAV, o problema deve ser abordado imediatamente.

A FAV pode ser dividida em três segmentos: arterial, anastomótico e venoso. O segmento venoso, por sua vez, pode ser dividido na porção pós-anastomótica, média e distal. A seguir, a drenagem é feita para os vasos centrais (veia subclávia, axilar e inominada). As estenoses localizadas nas zonas arterial e anastomótica são tratadas, preferencialmente, pela correção cirúrgica. Já as estenoses no segmento venoso ou nos vasos centrais de drenagem da FAV são acessíveis ao tratamento através da angioplastia transluminal e esta técnica deve ser o tratamento de escolha para todos as estenoses nessas porções de uma fístula nativa ou de um enxerto.

Esta técnica tem as vantagens de uma menor perda de sangue, menor chance de infecção, menor necessidade de hospitalização, menor desconforto para o paciente, menor necessidade de um acesso venoso central temporário, além de evitar a perda prematura de outros sítios potenciais de acesso vascular. Deve-se destacar ainda que existem muitas lesões estenóticas que podem ser mais facilmente tratadas com a angioplastia e que não poderiam ser abordadas pela cirurgia convencional.

A incidência de complicações com a angioplastia é baixa, ao redor de 3%¹⁵. Acima de 90% das lesões podem ser tratadas e a chance de sucesso a longo prazo é de 60% aos seis meses e 38% em um ano¹⁵. O maior problema observado com a angioplastia é o ritmo relativamente alto de recorrência das estenoses; entretanto, estenoses recorrentes podem ser tratadas novamente com angioplastia como o mesmo grau de sucesso que aquele observado com a lesão primária¹⁵. Outra tentativa no sentido de reduzir o número de reestenose após angioplastia implica na colocação de "stents" quando a estenose está localizada nos vasos centrais de drenagem da fístula. Os "stents" parecem oferecer melhor resultado nas estenoses elásticas, ou seja, aquelas que apresentam menos de 50% de melhora após a angioplastia, pois 100% dessas estenoses recorrem em menos que três meses quando tratadas somente por angioplastia¹⁶. Por outro lado, também a desobstrução dos "stents" é significativamente melhor nas lesões elásticas quando comparada às lesões não elásticas¹⁶.

Apesar de todas essas vantagens, uma grande desvantagem desta técnica é que ela não é facilmente disponível para a maioria dos centros de diálise em nosso meio. Entretanto, isto também ocorreu na Noruega, onde Burger et al.¹⁷ verificaram que, em 1988, de um total de 52 centros de diálise, 28 nunca tinham realizado a angioplastia, 19 a realizavam apenas ocasionalmente e somen-

te cinco a utilizavam de modo regular. Estas observações sugerem que muitos pacientes candidatos a angioplastia têm de ser encaminhados para centros de referência.

Finalmente, aspectos relacionados ao próprio paciente podem, por si só, aumentar a chance de trombose do acesso vascular. Está bem estabelecido que FAVs construídas com veias e/ou artérias muito finas apresentam um risco maior de trombose. Pacientes mais idosos e aqueles do sexo feminino também apresentam um risco maior de trombose da FAV, o mesmo ocorrendo em indivíduos diabéticos e naqueles propensos a hipotensão arterial. Por razões ainda não bem esclarecidas, pacientes com albumina sérica menor que 3g/l apresentam um risco relativo 2,7 vezes maior de trombose do acesso vascular¹⁸. Outro fator de risco potencial para trombose da FAV é o uso de eritropoetina humana recombinante. A função plaquetária em pacientes com insuficiência renal crônica recebendo eritropoetina é mais próxima do normal que aquela observada em indivíduos não-tratados. Isto poderia ser responsável por uma maior porcentagem de trombose do acesso nesta população¹⁹; entretanto, nem todos os autores concordam que a eritropoetina está associada a maior índice de trombose da FAV²⁰.

A presença do anticorpo antifosfolípide é mais elevada em pacientes em diálise do que em pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento conservador²¹. Por sua vez, a presença desses anticorpos está associada com um risco maior de trombose venosa. Quereda et al.²¹ estimaram em 11% a presença de anticoagulante lúpico em pacientes com insuficiência renal crônica pré-diálise e em 30% nos pacientes tratados com diálise. Brunet et al.²² relataram uma prevalência menor do anticoagulante lúpico em seus pacientes em diálise, cerca de 16,5%; entretanto, esses autores foram os primeiros a observar uma relação significativa entre a presença do anticoagulante lúpico e a trombose do acesso vascular (risco relativo de 4,76).

Também a presença do anticorpo IgG anticardiolipina é mais elevada nos pacientes com insuficiência renal crônica em diálise^{22,23}. Prakash et al.²⁴ verificaram que, para pacientes IgG anticardiolipina positivos, o risco relativo de trombose do enxerto vascular era de 3,7. Resultado semelhante foi observado por Valeri e Radhakrishnan²⁵ para o enxerto de PTFE; entretanto, o mesmo não ocorreu para pacientes com FAVs construídas com veia nativa. Cabe aqui enfatizar que estudos envolvendo dosagens de anticorpos antifosfolípidos, seja anticoagulante lúpico seja IgG anticardiolipina, devem ser encarados com certa

reserva, pois os títulos desses anticorpos podem variar no tempo^{22,26}, de modo que avaliações pontuais podem induzir a conclusões errôneas.

Finalmente, como fator de risco isolado para trombose recorrente do acesso vascular está a observação feita por Ducloux et al.²⁷. Estes autores verificaram que pacientes em diálise apresentam nível elevado de homocisteína no sangue, um conhecido fator que predispõe a trombose. Além disto, foi possível diferenciar dois grupos de pacientes. Aqueles que apresentavam nível de homocisteína mais elevado eram os que, retrospectivamente, apresentavam uma história de trombose do acesso vascular mais freqüente.

Estas informações permitem concluir que a prevenção da trombose do acesso vascular depende, em última análise, da detecção precoce dos diversos fatores de risco envolvidos. Por outro lado, uma vez que a FAV tenha trombosado, a abordagem terapêutica irá depender das facilidades disponíveis em cada centro.

Inicialmente, a técnica utilizada para abordar o enxerto trombosado era a trombectomia cirúrgica²⁸. Esta terapêutica apresenta uma série de desvantagens. Entre elas podemos destacar que, além de ser uma técnica invasiva, resulta em grande perda de sangue, necessita de anestesia geral, provoca dor e desconforto para o paciente, requer hospitalização e apresenta risco potencial de infecção. Além disto, muitas vezes necessita de um longo intervalo de tempo entre o procedimento e o reinício da diálise, obrigando, desta maneira, a colocação de um cateter para acesso vascular temporário. Em função dessas complicações, esta técnica cirúrgica tem sido progressivamente substituída pela trombólise farmacológica³⁰, mecânica^{28,31} ou farmacomecânica^{31,32}. Entretanto, a utilização dessas técnicas na FAV nativa trombosada ainda não são muito difundidas.

Recentemente, a National Kidney Foundation publicou o relatório final do DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiative)³³, onde o leitor interessado poderá encontrar as normas recomendadas para abordar, do ponto de vista terapêutico, os diferentes tipos de acesso vascular com estenose e/ou trombose.

Finalmente, agentes anticoagulantes e antiplaquetários podem ser utilizados em pacientes com trombose recorrente do acesso vascular, principalmente, após ser excluída uma causa anatômica para a trombose. Nesse sentido, tentativas para identificar todos os fatores que contribuam para a trombose do acesso, incluindo um estudo de hipercoagulabilidade, devem ser realizadas.

Não existem estudos prospectivos, randomizados para avaliar o efeito benéfico dos antago-

nistas da vitamina K na trombose do acesso vascular. O ácido acetilsalicílico, isoladamente ou em associação com o dipiridamol, parece prevenir a trombose da FAV³³. No entanto, em outro estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego o dipiridamol foi benéfico em prevenir a trombose em enxertos novos de PTFE, enquanto o ácido acetilsalicílico não melhorou o risco de trombose³⁵. Por outro lado, ainda nesse estudo, nem o dipiridamol nem o ácido acetilsalicílico apresentaram qualquer efeito benéfico em pacientes com história prévia de trombose do enxerto de PTFE. Entretanto, cabe ressaltar que a duração de muitos desses estudos são pequenas, tornando as conclusões duvidosas. Também, para pacientes no pós-operatório imediato, tanto a heparina quanto o ácido acetilsalicílico não apresentam qualquer efeito no sentido de prevenir a trombose de acesso vascular³⁶. As doses preconizadas de ácido acetilsalicílico têm variado entre 150 e 350mg, uma vez por dia, após o café da manhã.

A ticlopidina inibe a agregação plaquetária induzida pelo ADP, pelo colágeno e pela trombina; entretanto, são necessários vários dias da administração oral antes de se obter um completo efeito antiplaquetário, o qual parece ser útil na prevenção da trombose da FAV^{34,37}. As doses preconizadas têm variado entre 100 e 250mg, duas vezes ao dia.

Resumindo, todo o esforço deve ser realizado no sentido de criar uma FAV com veias nativas, a qual deve ser, preferencialmente, a mais distal possível. Esforço adicional deve ser feito no sentido de detectar, precocemente, causas que possam contribuir para a trombose do acesso vascular que, uma vez detectadas, devem ser abordadas rapidamente. É discutível na atualidade se os pacientes devem receber profilaticamente drogas antiplaquetárias, embora essa conduta pareça ser razoável pelo menos nos pacientes com história de freqüentes tromboses do acesso vascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FELDMAN HI, KOBRIN S, WASSERSTEIN A: Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol* 7:523-535, 1996.
2. WINDUS DW: Permanent vascular access: A nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 21:457-471, 1993.
3. LINDSAY RM, BLAKE PG, MALEK P, POSEN G, MARTIN B, BRADFIELD E: Hemodialysis access blood flow rates can be measured by a differential conductivity technique and are predictive of access clotting. *Am J Kidney Dis* 30:475-482, 1997.
4. SCHULMAN IM, SCHULMAN G, YENICESU M, HIMMLFARB J, HAKIN RM: Predictive measures of vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 7:1413, 1996.
5. SANDS J, YOUNG S, MIRANDA C: The effect of Doppler flow screening studies and elective revisions on dialysis access failure. *ASAIO J* 38:M524-M527, 1992.
6. OATES CP, WILLIAMS ED, MCHUGH MI: The use of Diasonics DRF 400 duplex ultrasound scanner to measure volume flow in arteriovenous fistulae in patients undergoing haemodialysis: An analysis of measurement uncertainties. *Ultrasound Med Biol* 16:571-579, 1990.
7. SCHWAB SJ, QUARLES LD, MIDDLETON JP, COHAN RH, SAEED M, DENNIS VW: Hemodialysis-associated subclavian vein stenosis. *Kidney Int* 33:1156-1159, 1988.
8. STRAUCH BS, O'CONNELL RS, GEOLY KL, GRUNDLEHNER M, YAKUB N, TEITJEN DP: Forecasting thrombosis of vascular access with Doppler color flow imaging. *Am J Kidney Dis* 19:554-557, 1992.
9. SUKHATME VP: Vascular access stenosis: Prospects for prevention and therapy. *Kidney Int* 49:1161-1174, 1996.
10. De MARCHI S, FALLETI E, GIACOMELLO R, STEL G, CECCHIN E, SEPIACCI G, BORTOLOTTI N, ZANELLO F, GONANO F, BARTOLI E: Risk factories for vascular disease and arteriovenous fistula dysfunction in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7:1169-1177, 1996.
11. SCHWAB SJ, RAYMOND JR, SAEED M, NEWMAN GE, DENNIS PA, BOLLINGER RR: Prevention of hemodialysis fistula thrombosis. Early detection of venous stenoses. *Kidney Int* 36:707-711, 1989.
12. CHOUDHURY D, LEE J, ELIVERA HS, BALL D, ROBERTS AB, AHMED Z: Correlation of venography, venous pressure, and hemoaccess function. *Am J Kidney Dis* 25:269-275, 1995.
13. WINDUS DW, AUDRAIN J, VANDERSON R, JENDRISAK MD, PICUS D, DELMEZ JA: Optimization of high-efficiency hemodialysis by detection and correction of fistula dysfunction. *Kidney Int* 38:337-341, 1990.
14. COLLINS DM, LAMBERT MB, MIDDLETON JP, PROCTOR RK, DAVIDSON CJ, NEWMAN GE, SCHWAB SJ: Fistula dysfunction: Effect on rapid hemodialysis. *Kidney Int* 41:1292-1296, 1992.
15. BEATHAND GA: Percutaneous transvenous angioplasty in the treatment of vascular access stenosis. *Kidney Int* 42:1390-1397, 1992.
16. KOVALICK EC, NEWMAN GE, SUHOCKI P, KNELSON M, SCHWAB SJ: Correction of central venous stenoses: Use of angioplasty and vascular wallstents. *Kidney Int* 45:1177-1181, 1994.
17. BURGER H, KOOTSTRA G, de CHARRO F, LEFFERS P: A survey of vascular access for haemodialysis in the Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* 6:5-10, 1991.
18. CHURCHILL DN, TAYLOR DW, COOK RJ, La PLANTE P, BARRE P, CARTIER P, FAY WP, GOLDSTEIN MG, JINDAL K, MANDIN H, MCKENZIE JK, MUIHEAD N, PARFREY PS, POSEN GA, SLAUGHTER D, ULAND RA, WERB R: Canadian hemodialysis morbidity study. *Am J Kidney Dis* 19:214-234, 1992.
19. MUIRHEAD N, LAUPACIS A, WONG C: Erythropoietin for anaemia in haemodialysis patients: results of a maintenance study (Canadian Erythropoietin Study Group). *Nephrol Dial Transplant* 7:811-816, 1992.
20. BESARAB A, MEDINA F, MUSIAL E, PICARELLO N, MICHAEL H: Recombinant human erythropoietin does not increase clotting in vascular access. *ASAIO Trans* 36:M749-M753, 1990.
21. QUEREDA C, PARDO A, LAMAS S, OROFINO L, GARCIA-VELLO A, MARCEN R, TERUEL JL, ORTUNO J: Lupus-like in vitro anticoagulant activity in end-stage renal disease. *Nephron* 49:39-44, 1988.
22. BRUNET P, AILLAUD MF, SAN MARCO M, PHILIP-JOET C, DUSSOL B, BERNARD D, JUHAN-VAGNE I, BERLAND Y: Antiphospholipids in hemodialysis patients: Relationship between lupus anticoagulant and thrombosis. *Kidney Int* 48:794-800, 1995.
23. GRONHAGEN-RISKA C, TEPPPO AM, HELENTERA A, HONKANEN E, JULKUNEN H: Raised concentration of antibodies to cardiolipin in patients receiving dialysis. *Br Med J* 300:1696-1697, 1990.

24. PRAKASH R, MILLER III CC, SUKI WN: Anticardiolipin antibody in patients on maintenance hemodialysis and its association with recurrent arteriovenous graft thrombosis. *Am J Kidney Dis* 26:347-352, 1995.
25. VALERI A, RADHAKRISHMAN J: Anti-cardiolipin antibody (ACLA) in hemodialysis patients: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 7:1423, 1996.
26. GARCIA-MARTIN F, De ARRUDA G, SANCHEZ M, PIQUEROS JA, JARILLO MD: Evolution of anticardiolipin antibodies in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 8:989, 1993.
27. DUCLOUX D, PASCAL B, JAMALI M, GIBEY R, CHALOPIN JM: Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent vascular access thrombosis in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 12:2037-2038, 1997.
28. BEATHARD GA: Trombolysis versus surgery for the treatment of thrombosed dialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol* 6:1619-1624, 1995.
29. BEATHARD GA: The treatment of vascular access graft dysfunction: A nephrologists view and experience. *Adv Renal Replace Ther* 1:131-147, 1994.
30. SUMMERS S, DRAZAN K, GOMES A: Urokinase therapy for thrombosed hemodialysis access grafts. *Surg Gynecol Obstet* 176:534-538, 1993.
31. BEATHARD GA: Mechanical versus pharmacomechanical thrombolysis for the treatment of thrombosed dialysis access grafts. *Kidney Int* 45:1401-1406, 1994.
32. VALJI K, BOOKSTEIN JJ, ROBERTS AC, DAVIS GB: Pharmacomechanical thrombolysis and angioplasty in the management of clotted hemodialysis grafts: Early and late clinical results. *Radiology* 178:243-247, 1991.
33. NKF-DOQI Clinical practice guidelines for vascular access: Management of complications: Optimal approaches for treating complications. *Am J Kidney Dis* 30(Suppl 3):S173-S178, 1997.
34. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trial of antiplatelet therapy-II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Br Med J* 308:159-168, 1994.
35. SREEDHARA R, HIMMELFARB J, LAZARUS JM, HAKIM RM: Antiplatelet therapy in graft thrombosis: Results of a prospective, randomized, double-blind study. *Kidney Int* 45:1477-1483, 1994.
36. ZIBARI GB, GADALLAH MF, LANDRENEAU MD, McMILLAN R, BRIDGES R, COSTLEY K, WORK J, McDONALD JC: The efficacy and complications of aspirin versus heparin in post operative prophylaxis against thrombosis in newly placed hemodialysis access. *J Am Soc Nephrol* 6:507, 1995.
37. KOBAYASHI K, MAEDA K, KOSHIKAWA S, KAWAGUCHI Y, SHIMIZU N, NAITO C: Antithrombotic therapy with ticlopidine in chronic renal failure patients on maintenance hemodialysis - a multicenter collaborative double blind study. *Thromb Res* 20:255-261, 1980.

HEMODINÂMICA RENAL DURANTE EXPANSÕES VOLÊMICAS AGUDAS: INFLUÊNCIA DO HEMATÓCRITO

Kleber G. Franchini



*"...the whole of blood in the arterioles
may be exposed to friction."*

Sir William M. Bayliss

INTRODUÇÃO

Expansões volêmicas agudas produzem efeitos hemodinâmicos diretos e indiretos em consequência da mobilização de mecanismos neurais, humorais e locais no sistema circulatório. As mudanças nos parâmetros hemodinâmicos renais têm função importante no efeito diurético/natriurético observado durante expansões agudas. No entanto, os mecanismos responsáveis pela adaptação da circulação renal durante elas são ainda controversos. De maneira geral, acredita-se que a adaptação da circulação ocorre por supressão de mecanismos vasoconstritores tônicos sistêmicos ou locais, ou por ativação de mecanismos dilatadores locais dos vasos (por exemplo, óxido nítrico), produzindo diminuição do tono vascular e consequente diminuição na resistência vascular. No entanto, a participação efetiva dos mecanismos de controle do tono vascular renal durante a expansão volêmica aguda não está esclarecida. Nesta revisão, serão discutidos resultados da literatura referentes ao tema e serão apresentadas evidências experimentais de nosso laboratório indicando que as alterações hemodinâmicas renais durante a expansão aguda são influenciadas, de forma importante, por modificações na reologia do sangue que acompanham a expansão¹.

HEMODINÂMICA SISTÊMICA DURANTE EXPANSÕES AGUDAS

Durante expansões volêmicas agudas ocorre aumento no débito cardíaco, em geral paralelo à magnitude da expansão. No entanto, os comportamentos da pressão arterial e resistência periférica não são uniformes. São referidos aumentos discretos a moderados, redução discreta ou mesmo manutenção da pressão arterial²⁻⁵. Obviamente, esses resultados variáveis da pressão arterial relacionam-se ao comportamento variável da resistência periférica, já que o débito cardíaco aumenta durante a expansão aguda. As causas desse comportamento variável observado em diversos estudos não são ainda conhecidas. No entanto, algumas diferenças entre os mesmos merecem ser citadas como possíveis fontes dessa variabilidade:

1. Diferenças nas preparações experimentais. Por exemplo, o emprego de animais anestesiados pode modificar a mobilização dos mecanismos de controle cardiovascular, atenuando ou abolindo sua capacidade de controle.
2. Magnitude da expansão. Volumes variáveis são utilizados para a expansão nos diversos estudos. A mobilização dos mecanismos de controle cardiovascular é, em geral, proporcional à intensidade do estímulo que, por sua vez, re-

laciona-se com o grau de enchimento cardiovascular e variação da pressão intravascular.

3. Tipo de líquido utilizado para produzir a expansão. Os vários estudos empregaram soluções ou suspensões que produzem efeitos diferentes nas características físico-químicas do sangue. Por exemplo, soluções isotônicas produzem hemodiluição e diminuição na pressão coloidosmótica do sangue, sem contar o fato de que apenas cerca de 35% do volume infundido permanece no compartimento vascular. Soluções isoncóticas produzem hemodiluição sem alteração da pressão coloidosmótica e expansão com sangue total não modifica essencialmente as características físico-químicas do sangue circulante.
4. Aumento ou não da pressão arterial. O aumento simultâneo da pressão arterial desencadeia mecanismos reflexos poderosos de controle da resistência vascular, dominando o quadro de apresentação da resposta cardiovascular. Também, em alguns territórios mais que em outros, aumentos de pressão desencadeiam ativação miogênica do tono vascular. Essas respostas são proporcionais à magnitude do aumento da pressão arterial.

Assim, depreende-se que os resultados obtidos empregando diferentes tipos e volumes de líquidos não podem ser generalizados como padrão de resposta cardiovascular à expansão aguda. Em seres humanos não-anestesiados, Robinson et al.⁶ demonstraram que a infusão de 1 a 1,2 litros de sangue total causa aumento apenas modesto no débito cardíaco, pequeno aumento da pressão arterial e queda na frequência cardíaca de cerca de 9bpm. Esta é a adaptação esperada para um aumento na pressão de enchimento ventricular, ativando os reflexos barorreceptores arteriais e dos ventrículos. Em cães não-anestesiados, Bishop e Peterson² demonstraram que infusões rápidas de 0,3-0,8 litro de solução eletrolítica resultaram em aumento do débito cardíaco e aumento discreto da pressão arterial, mas a frequência cardíaca, ao contrário de diminuir, elevou-se cerca de 40bpm. Também em cães não-anestesiados, Vatner et al.⁵ demonstraram que a infusão de volumes maiores de salina causaram aumento maiores do débito cardíaco, da pressão arterial e taquicardia correspondentemente maior. Essa taquicardia anômala é explicada como devida à ativação de aferentes vagais ou mesmo diminuição da sensibilidade do reflexo barorreceptor arterial que acompanha aumentos na pressão atrial, permitindo que ocorra taquicardia a despeito do aumento na pressão arterial. Em coelhos anestesiados, Stinnett et al.⁷ demonstraram que a infusão

rápida de até 70ml de solução de Dextran® não altera consistentemente a pressão arterial ou frequência cardíaca, mas resulta em atenuação da bradicardia e hipotensão causada pela estimulação do nervo aórtico. Esses autores sugeriram que a atenuação do reflexo foi causada por alteração da aferência dos pressorreceptores carotídeos. Alguns desses efeitos aparentes da hipervolemia aguda em cães e coelhos e algumas das diferenças dos efeitos em humanos podem ser devidas ao fato de que a infusão de soluções cristalóides e colóides não somente aumenta o volume sanguíneo mas também altera a viscosidade e a capacidade de transporte de oxigênio por volume de sangue, ambas por causa da hemodiluição. Por exemplo, Glick et al.⁸ demonstraram que hemodiluição causa aumento acentuado na frequência cardíaca e débito cardíaco em cães, mesmo quando não acompanhada de variação de volemia, pressão atrial direita e pressão arterial.

Estudos onde a expansão foi realizada com sangue total indicam que as respostas cardiovasculares durante expansões agudas são determinadas predominantemente por respostas autonômicas reflexas⁹. Durante expansões rápidas da volemia com sangue total ocorre, como já referido anteriormente, aumento no débito cardíaco. No entanto, apesar de ocorrer aumento da pressão arterial o aumento esperado é prevenido pela diminuição reflexa de resistência periférica e aumento, também reflexo, na complacência venosa¹⁰⁻¹². Esses efeitos são desencadeados por reflexos neurais iniciados em barorreceptores arteriais e cardiopulmonares. As respostas reflexas são ampliadas por outros mecanismos, como distensão passiva dos vasos e relaxamento sob tensão¹, atenuando o aumento da pressão arterial durante aumentos agudos da volemia. Na ausência de reflexos, aumentos abruptos da volemia produzidos pela infusão de sangue total resultam em respostas muito diferentes daquelas observadas em animais ou seres humanos intactos. Nesse caso, a expansão volêmica produz vasoconstrição da circulação sistêmica e aumento na pressão arterial^{13,14}. O débito cardíaco permanece relativamente constante em face da mudanças na pressão de perfusão da circulação sistêmica. Essa constância do débito cardíaco na presença de mudanças na pressão arterial é referida como auto-regulação total da circulação ou do débito cardíaco¹⁵.

Apesar dessas evidências indicando que a resposta cardiovascular durante as expansões agudas podem depender predominantemente da mobilização de reflexos neurais, os resultados obtidos com expansões volêmicas com líquidos isotônicos ou isoncóticos parecem mudar um papel menor para o controle reflexo na resposta car-

HEMODINÂMICA RENAL DURANTE EXPANSÕES AGUDAS

diovascular. Nesse contexto, é importante salientar que a expansão isotônica e hipo-oncótica é o tipo de expansão à qual o organismo é submetido mais freqüentemente em consequência da ingestão de sal. Em estudos realizados em coelhos não-anestesiados, Faris et al.³ demonstraram inequivocamente que os ajustes da circulação sistêmica durante expansões agudas podem ser importantemente influenciados pelas características do líquido utilizado para expansão. A expansão volêmica aguda com sangue total produziu, como demonstrado em outros estudos, aumento do débito cardíaco, volume sistólico e pressão arterial, sem aumento na freqüência cardíaca. Por outro lado, expansão com solução de Dextran[®] produziu aumento do débito cardíaco, volume sistólico e da freqüência cardíaca, em paralelo com a magnitude da hemodiluição e variação não-significativa da pressão arterial. Os efeitos da solução de Dextran[®] foram independentes da presença ou não dos pressorreceptores, com exceção da resposta de freqüência cardíaca. A diminuição da resistência vascular sistêmica também foi independente de variações na volemia, pressão arterial e tensão de oxigênio, o que indica que as respostas cardiovasculares à expansão com Dextran[®] não podem ser atribuídas a reflexos com origem nos átrios, barorreceptores e quimiorreceptores arteriais ou à liberação do peptídeo atrial natriurético. A única associação consistente foi com o grau de hemodiluição, indicando que diminuição na viscosidade do sangue possa ser o mecanismo responsável por esta resposta. De fato, estudos realizados com hemodiluição normovolêmica aguda demonstraram influência semelhante no ajuste da circulação. Decrementos no hematócrito levaram a aumentos proporcionais no débito cardíaco¹⁶⁻¹⁸. Para hematócritos entre 0 e 70%, existe uma relação inversa com o débito cardíaco. Os mecanismos responsáveis pelo aumento do débito cardíaco nesse caso não estão ainda totalmente esclarecidos, mas provavelmente ele ocorre por diminuição na pós-carga durante anemia aguda. Há demonstrações de que não ocorre hipóxia tecidual durante hemodiluição, nem mesmo em hematócritos de 20%, se a normovolemia é mantida¹⁹. Portanto, o aumento do débito cardíaco é melhor explicado pela redução na pós-carga produzida por diminuição na viscosidade sanguínea, não estando relacionado a queda na pós-carga decorrente de vasodilatação por efeito de hipóxia.

É importante ressaltar que esse comportamento da circulação sistêmica durante a expansão volêmica aguda pode não representar o comportamento e os mecanismos de controle operacionalmente dominantes em territórios individuais.

Da mesma forma que, para a circulação sistêmica, o comportamento do fluxo e resistência vascular renais são variáveis, os mecanismos responsáveis pelo seu ajuste durante expansões volêmicas agudas são pouco conhecidos. Infusões de grandes volumes de solução cristalóide isotônicas²⁰ parecem estar associadas com diminuição da resistência vascular renal. Contudo, em um grande número de estudos²¹⁻²⁴ não se observaram alterações do fluxo sanguíneo ou resistência vascular renal durante infusões de volumes menores (< 5% do peso corporal). Os resultados de estudos empregando soluções isoncóticas ou hiperoncóticas são mais consistentes. Nesse caso, há nítida diminuição na resistência vascular renal^{21,25-27}. Por outro lado, poucos estudos examinaram os efeitos da expansão aguda com sangue total na circulação renal. Estudos de Martino e Earley²², demonstraram pouca ou nenhuma modificação na resistência vascular renal durante expansão aguda com sangue total em cães. À semelhança dos resultados obtidos para a circulação sistêmica, esses resultados indicam que variações no hematócrito e, presumivelmente, na viscosidade sanguínea podem contribuir para os ajustes da circulação renal durante expansões agudas da volemia. Contudo, estudos realizados com hemodiluição isovolêmica, que supostamente isola a influência do fator viscosidade na resistência vascular renal, apresentaram resultados conflitantes. Diminuições ou nenhuma variação na resistência vascular renal foram observadas^{24,28,29}. Da mesma forma que para a circulação sistêmica, as discrepâncias observadas entre os estudos podem estar relacionadas a diferenças nas preparações experimentais, tipo e magnitude da expansão e presença ou não de elevação concomitante da pressão arterial. Além disso, a circulação renal apresenta algumas particularidades estruturais e nos mecanismos de controle que podem determinar controle diferenciado em relação aos demais territórios durante expansões agudas³⁰. A circulação renal apresenta elevado grau de auto-regulação do fluxo sanguíneo às alterações da pressão arterial³⁰, um mecanismo determinado predominantemente pela resposta miogênica bem desenvolvida de seus vasos. Assim, pequenos aumentos da pressão de perfusão renal podem determinar resposta vasoconstritora, mesmo na presença de estímulos vasodilatadores poderosos. Em geral, os estudos não contemplaram um controle rigoroso do nível da pressão de perfusão renal durante expansões agudas. Por outro lado, várias linhas de evidências

as sugerem que a resistência vascular renal basal está relacionada a um tono de repouso que independe de mecanismos neurais ou humorais³¹. Apesar de a ativação do simpático ou do sistema renina-angiotensina produzirem diminuição do fluxo sanguíneo e aumento na resistência vascular renal, sua supressão, à partir do estado basal, não produz alterações significativas da hemodinâmica renal. O mesmo foi demonstrado para prostaglandinas vasoconstritoras e cininas. Assim, o mecanismo normalmente evocado para adaptação circulatória durante expansão aguda, mesmo em situações com aumento concomitante da pressão arterial, tem, provavelmente, pouco ou nenhum efeito na circulação renal. Mais recentemente, alguns estudos sugeriram que o óxido nítrico tem função como mediador da diminuição da resistência vascular renal durante expansões agudas^{30,32}. No entanto, a função do óxido nítrico nessa circunstância necessita confirmação experimental mais sólida. Outro fator que pode contribuir para o tono basal da circulação renal é o mecanismo de "tubuloglomerular feedback"^{30,31}.

Alguns estudos indicam que diminuições na resistência vascular renal observadas durante expansões com soluções cristalóides ou colóides estão relacionadas à supressão desse mecanismo ocorrida durante a expansão³³.

Para estudar o comportamento da circulação renal e a participação relativa de fatores reológicos e mecanismos de controle do tono vascular na determinação da hemodinâmica renal durante expansões agudas, realizamos experimentos³⁴ utilizando preparação em ratos anestesiados submetidos a expansões agudas controladas. Os aferentes baro e quimiorreceptores arteriais e ambos os vagos foram seccionados e o rim esquerdo, desnervado, para se evitar possíveis interferências do sistema nervoso simpático no controle da circulação renal. A hemodinâmica renal foi continuamente monitorada com a pressão de perfusão renal controlada em nível constante durante todo o experimento através da manipulação de oclusores posicionados na aorta para se evitar que suas oscilações produzissem efeitos no tono vascular. A figura 28.1 é uma representação esquemática

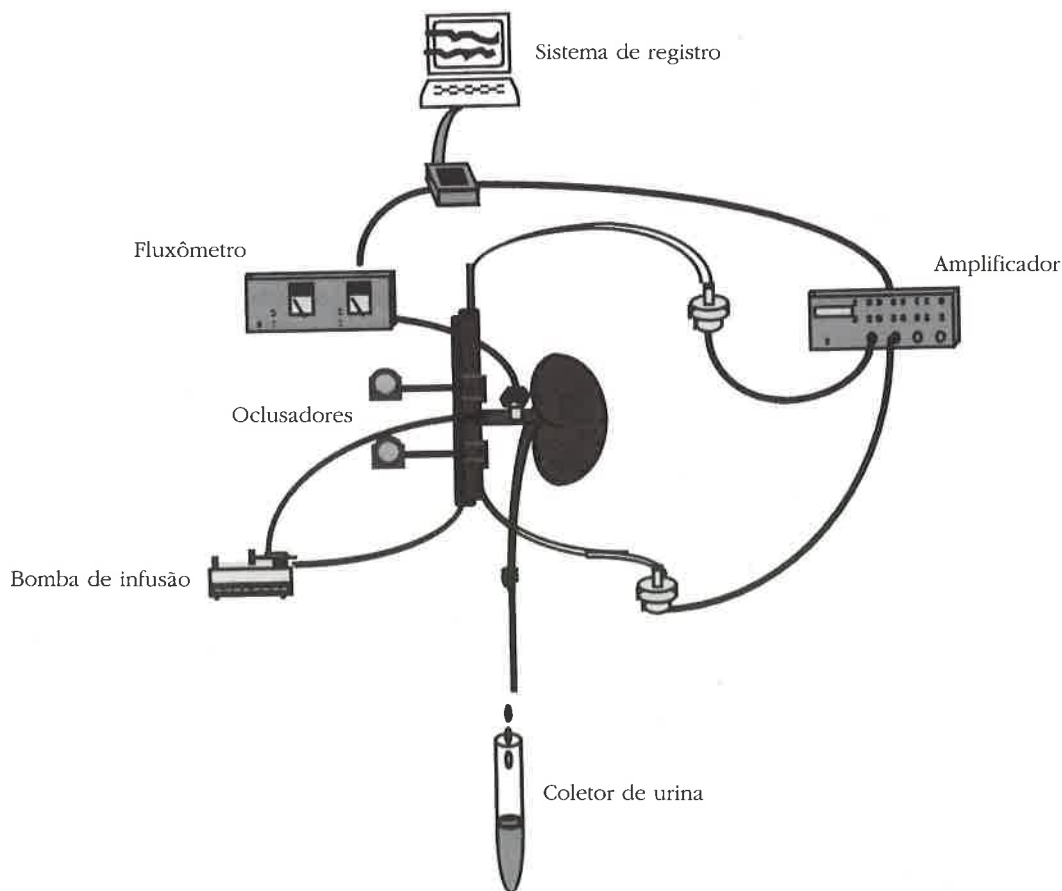


Figura 28.1 – Representação esquemática da preparação experimental.

da preparação, indicando as variáveis medidas. Foram realizadas expansões graduais com solução salina 0,9% (1, 2 e 4% do peso corporal), solução de albumina bovina (0,35, 0,70 e 1,4% do peso corporal) e sangue total (0,35, 0,70, 1,4% do peso corporal). A hemodinâmica renal também foi examinada em experimentos nos quais: 1. o hematócrito foi reconstituído aos níveis controle após a expansão com solução salina ou de albumina bovina; 2. em ratos previamente submetidos à obstrução ureteral aguda e, 3. um vasodilatador (papaverina) foi administrado através da infusão contínua na artéria renal, antes e após a expansão de volume, em dose que permitia a manutenção da pressão de perfusão em nível constante para acesso à contribuição de mudanças no tono vascular nas respostas da circulação renal durante a expansão aguda.

Com a pressão de perfusão renal mantida constante (~120mmHg), expansões com solução

salina ou de albumina bovina (Fig. 28.2) produziram aumentos semelhantes e paralelos ao volume infundido no fluxo sanguíneo renal. No entanto, a infusão com sangue total não modificou o fluxo sanguíneo e a resistência vascular renal. Esses resultados indicaram que a redução na resistência vascular renal durante a expansão aguda poderia estar relacionada à hemodiluição. A confirmação de que variações no hematócrito são as responsáveis pelas diferenças observadas na hemodinâmica renal foi obtida em experimentos onde o hematócrito foi reconstituído ao nível controle em animais submetidos previamente a expansão com solução salina ou de albumina bovina. A figura 28.3 demonstra os resultados desses experimentos. A reconstituição do hematócrito aboliu o efeito hemodinâmico da expansão por solução salina ou de albumina bovina, reduzindo o fluxo sanguíneo renal e aumentando a resistência vascular renal para os níveis-controle.

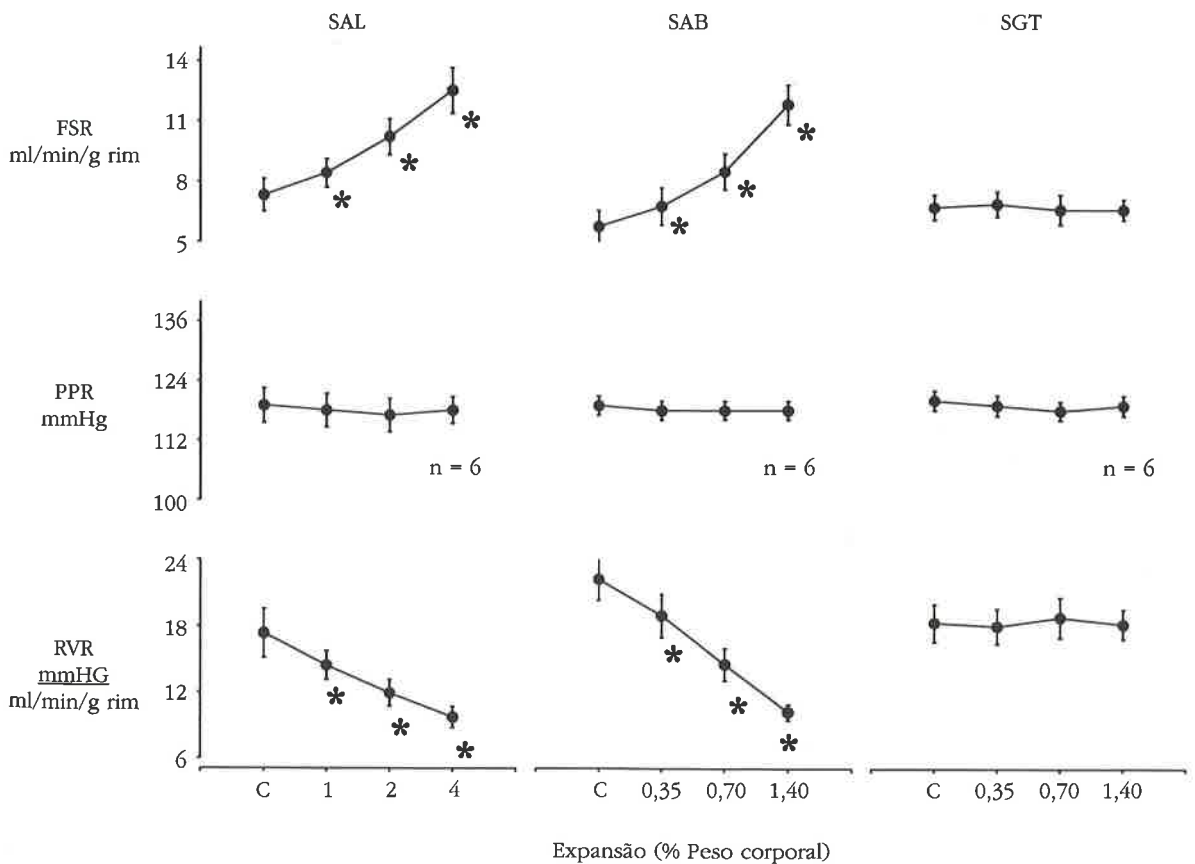


Figura 28.2 – Hemodinâmica renal durante expansão aguda gradual com solução salina 0,9% (SAL, 1%, 2%, 4% do peso corporal), solução de albumina bovina (SAB, 0,35%, 0,70% e 1,4% do peso corporal), e sangue total (SGT, 0,35%, 0,70% and 1,4% do peso corporal). PPR = pressão de perfusão renal; FSR = fluxo sanguíneo renal; RVR = resistência vascular renal; * = p < 0,05 comparado com valores-controle.

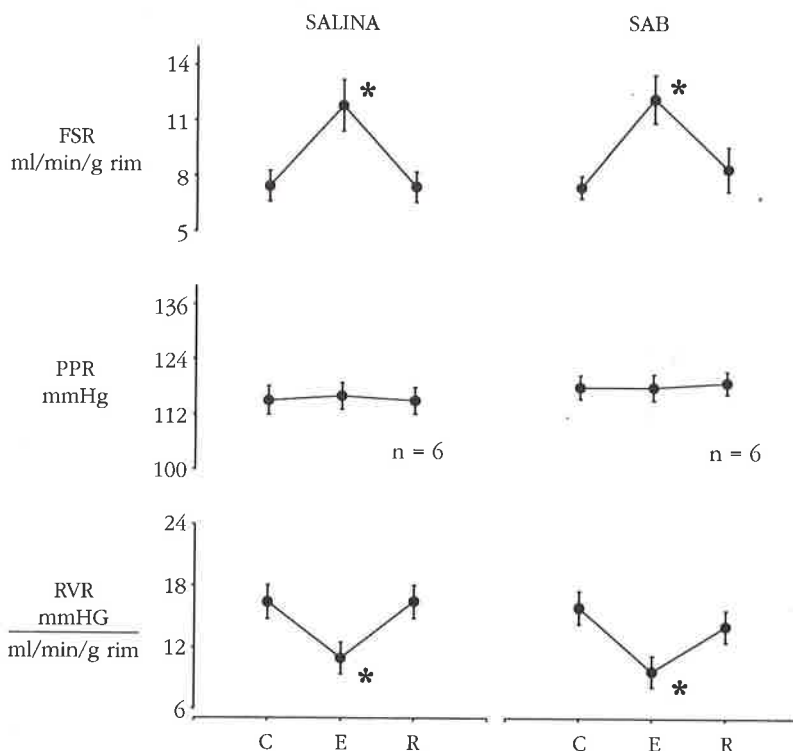


Figura 28.3 – Efeito na hemodinâmica renal da reconstituição do hematócrito para os níveis controle após expansão com salina (4% do peso corporal) e solução de albumina bovina (1.4% do peso corporal). C = controle; E = expansão; R = recuperação do hematócrito; * = $p < 0,05$ comparado com valores-controle.

O bloqueio do mecanismo de “tubuloglomerular feedback” através de ligadura do ureter também não modificou a resposta hemodinâmica à solução salina ou de albumina bovina, indicando que as modificações na hemodinâmica renal com essas soluções não dependem de modulação da sensibilidade desse mecanismo.

Possíveis diminuições no tônus vascular renal como causa da diminuição na resistência vascular renal, em detrimento da queda no hematócrito, foram eliminadas em experimentos realizados com infusão de papaverina, que produziu bloqueio do tônus vascular indicado pelo aumento de cerca de 40% do fluxo sanguíneo renal basal (Fig. 28.4). No entanto, a expansão de volume com solução salina ou de albumina bovina ainda aumentou o fluxo sanguíneo renal e diminuiu a resistência vascular renal na mesma extensão observada em experimentos com expansão isolada. A confirmação de que a expansão com solução

salina ou de albumina bovina não modifica essencialmente o tônus vascular foi obtida em experimentos onde a papaverina foi infundida após a expansão. Nesses experimentos, a papaverina produziu elevação do fluxo sanguíneo renal na mesma magnitude de quando infundida previamente à expansão (Fig. 28.5). Em conjunto, esses resultados sugerem que os efeitos da expansão com esses líquidos não se devem à inibição do tônus vascular, mas estão relacionados a mudanças nas propriedades reológicas do sangue, como demonstrado nos experimentos com reconstituição do hematócrito. Esse efeito expressivo das alterações reológicas em detrimento de alterações no tônus vascular foi relativamente inesperado, já que alterações no hematócrito podem alterar o tônus de várias maneiras. Por exemplo, evidências recentes³⁵ sugerem que a hemoglobina é responsável pelo sequestro do óxido nítrico da circulação, favorecendo a vasoconstrição.

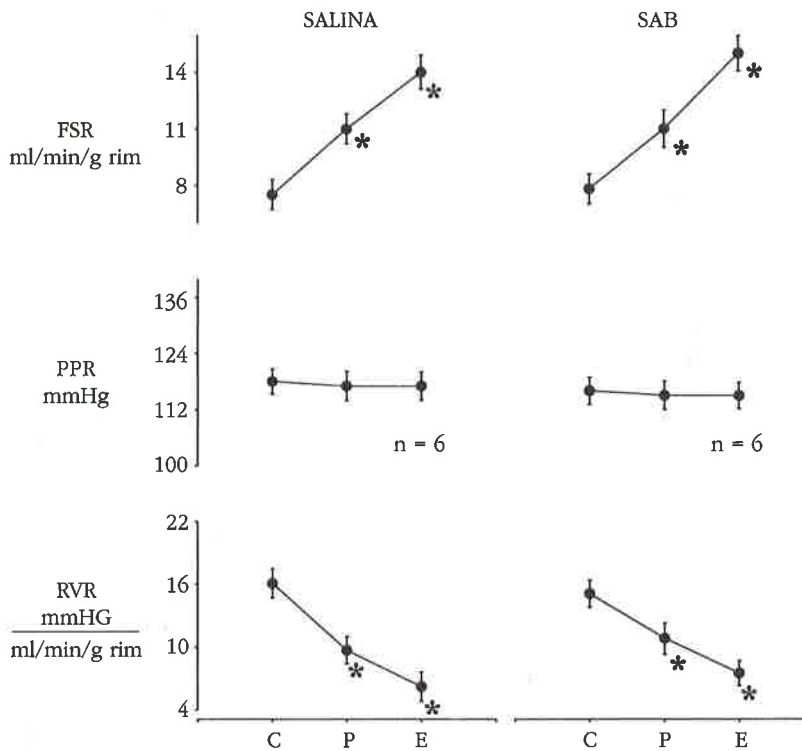


Figura 28.4 – Efeito na hemodinâmica renal da expansão em ratos submetidos a infusão contínua de papaverina. C = controle; E = expansão; P = papaverina; * = $p < 0,05$ comparado aos valores-controle.

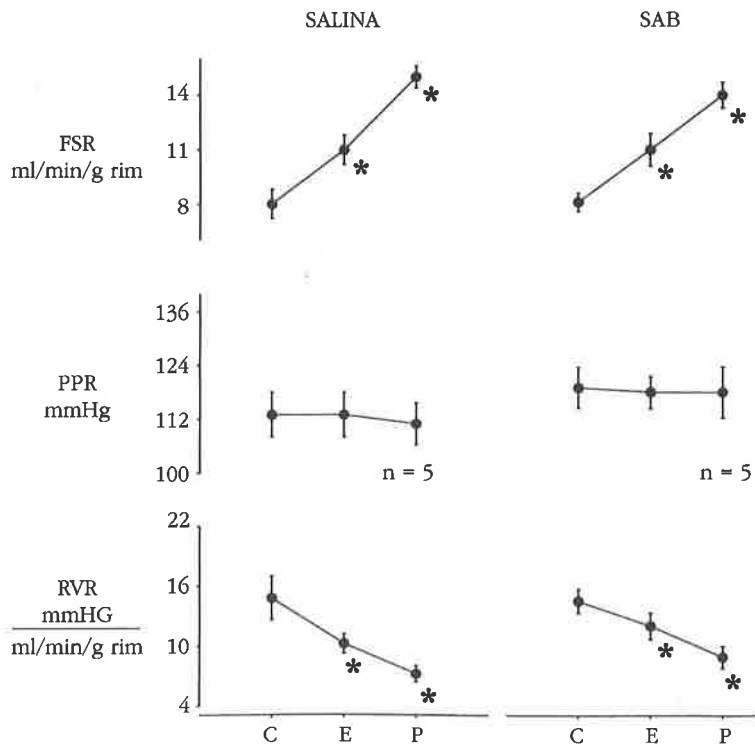


Figura 28.5 – Efeito da infusão de papaverina na hemodinâmica renal de ratos previamente expandidos. C = controle; E = expansão; P = papaverina; * = $p < 0,05$ comparado aos valores-controle.

Em uma das primeiras tentativas de demonstrar que esse mecanismo tem papel no controle hemodinâmico sistêmico e regional, Cases et al.³² infundiram, em cães anestesiados, hemoglobina modificada por uma ligação cruzada das subunidades α , que tem vida média mais elevada na circulação, e observaram vasoconstrição generalizada. Os autores especularam que esse fenômeno poderia ser mediado pelo aumento do seqüestro de óxido nítrico, aumentando o nível basal livre para agir nas células musculares lisas. De acordo com essa hipótese, diminuições no hematócrito, como as observadas no presente estudo, poderiam diminuir o seqüestro de óxido nítrico e levar à vasodilatação. No entanto, o mecanismo de secreção do óxido nítrico pelas células endoteliais é dependente basicamente da tensão de cisalhamento que, por sua vez, está relacionada ao hematócrito. Portanto, a hemodiluição poderia diminuir a secreção de óxido nítrico, anulando o efeito de diminuição da capacidade seqüestradora do sangue sobre a disponibilidade dessa substância para a ação nos vasos.

Como já discutido anteriormente, a participação do óxido nítrico nessa resposta aguarda estudos experimentais mais definitivos. Apesar de, no presente estudo, esse mecanismo não ter sido abordado como causa para as mudanças na hemodinâmica renal observadas com solução salina ou de albumina bovina, experimentos onde o tono vascular foi bloqueado com papaverina antes da infusão de volume sugeriram somente um papel menor para modificações ativas no tono mediando o aumento no fluxo sangüíneo renal. A importância da hemodiluição nas mudanças do fluxo sangüíneo renal está relacionada, provavelmente, à que na viscosidade do sangue devido ao comportamento não-newtoniano desse líquido.

Finalmente, a redução da capacidade de transporte de oxigênio por volume de sangue poderia contribuir para a diminuição na resistência vascular renal durante reduções do hematócrito. No entanto, no presente estudo realizamos cálculos da oferta de oxigênio através de valores do conteúdo de oxigênio do sangue arterial e do fluxo sangüíneo renal que indicaram o aumento do fluxo sangüíneo renal compensa a queda no conteúdo de oxigênio do sangue arterial produzida pela hemodiluição. Assim, a oferta de oxigênio para os rins é mantida como na situação controle. Isso indica que esse mecanismo não é, provavelmente, o responsável pelo aumento no fluxo sangüíneo renal que acompanha a expansão volêmica aguda com hemodiluição.

O comportamento da circulação sistêmica e renal durante a expansão aguda da volemia é determinado pela ação conjunta de diversos mecanismos, bem como pelas modificações que a expansão produz nas propriedades reológicas do sangue. Quando a expansão acompanha-se de hemodiluição, em geral ocorre queda na resistência vascular sistêmica e renal, independentemente de haver alterações no tono vascular. Diminuição do tono vascular durante expansões, em geral está associada a aumentos da pressão arterial, que desencadeiam supressão importante do sistema nervoso simpático. Na circulação renal, aumentos da pressão arterial produzem efeito vasconstritor direto devido ao elevado grau de auto-regulação, determinado basicamente pela ativação miogênica do tono. Por sua vez, a ação tônica de mecanismos vasoconstritores como o sistema nervoso simpático e sistema renina-angiotensina na circulação renal é desprezível em situações normais, o que impede que sua supressão por mecanismos reflexos tenha efeito importante nos rins durante a expansão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAYLISS WM: *The Vasomotor system, Monographs in Physiology*, edited by Starling EH, London, Longman, Green, Co., 1923.
2. BISHOP VS, PETERSON DF: Pathways regulating cardiovascular changes during volume loading in awake dogs. *Am J Physiol* 231:854-859, 1976.
3. FARIS IB, IANNOS J, JAMIESON GG, LUDBROOK J: The circulatory effects of acute hypervolemia and hemodilution in conscious rabbits. *Circ Res* 48:825-834, 1981.
4. RICHARDSON TQ, GUYTON AC: Effects of polycythemia and anemia on cardiac output and other circulatory factors. *Am J Physiol* 197:1167-1170, 1959.
5. VATNER SE, BOETTCHER DH, HEYNDRIX GR, McRITCHIE RJ: Reduced baroreflex sensitivity with volume loading in conscious dogs. *Circ Res* 37:236-242, 1975.
6. ROBINSON BF, EPSTWEIN SW, KAHLER RL, BRAUN-DWALD E: Circulatory effects of acute expansion of blood volume. *Circ Res* 19:26-32, 1966.
7. STINNETT HO, BISHOP VS, PETERSON DF: Reduction in baroreflex cardiovascular responses due to venous infusion in the rabbit. *Circ Res* 39:766-772, 1976.
8. GLICK G, PLANTH WM, BRAUNWALD E: Role of the autonomic nervous system in the circulatory response to acutely induced anemia in unanesthetized dogs. *J Clin Invest* 43:2112-2124, 1964.
9. COWLEY Jr AW: Long-term controle of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 72:231-300, 1992.
10. DOBBS WA, PRATHER JW, GUYTON AC: Relative importance of nervous control of cardiac output and arterial pressure. *Am J Cardiol* 27:507-512, 1971.
11. GREENE AS, SHOUKAS AA: Changes in canine cardiac function and venous return curves by carotid baroreflex. *Am J Physiol* 251:H288-H296, 1986.
12. SHOUKAS AA, BRUNNER J, GREENE AS, MACANESPIE CI: Aortic arch reflex controle of total systemic vascular capacity. *Am J Physiol* 253:H598-H603, 1987.

13. HINOJOSA-LABORDE C, GREENE AS, COWLEY Jr AW: Autoregulation of the systemic circulation in conscious rats. *Hypertension* 11:685-691, 1988.
14. HINOJOSA-LABORDE C, GREENE AS, COWLEY Jr AW: Whole-body autoregulation in conscious areflexic rats during hypoxia and hyperoxia. *Am J Physiol* 256:H1023-H1029, 1989.
15. COWLEY Jr AW: The concept of autoregulation of total blood flow and its role in hypertension. *Am J Med* 68:906-916, 1980.
16. RACE D, DEDICHEN H, SLENCK Jr WG: Regional blood flow during dextran induced normovolemic hemodilution in the dog. *J Thorac Cardiovasc Surg* 53:578-586, 1967.
17. REPOGLE R: Hemodynamic compensation of acute changes of the hemoglobin concentration, in: *Hemodilution: Theoretical Basis and Clinical Application*, edited by Messmer K, Schmid-Schönbein H, Basel, Karger, 1972.
18. SUNDER-PLASSMANN L, KLÖVEKORN WP, MESSMER K: Hemodynamic and rheological changes induced by hemodilution with colloids, in: *Hemodilution: Theoretical Basis and Clinical Application*, edited by Messmer K, Schmid-Schönbein H, Basel, Karger, 1972.
19. MESSMER K, GÖRNANDT L, JESCH F, SINAGOWITZ E, SUNDERPLASSMANN L, KESSLER M: Oxygen transport and tissue oxygenation during hemodilution with dextran. *Adv Exp Med Biol* 373:669-678, 1973.
20. EARLEY LE, FRIEDLER RM: Changes in renal blood flow and possibly intrarenal distribution of blood during natriuresis accompanying saline loading in the dog. *J Clin Invest* 44:929-941 1965.
21. FENOY FJ, ROMAN RJ: Effect of volume expansion on papillary blood flow and sodium excretion. *Am J Physiol* 260:F813-F822, 1991.
22. MARTINO JA, EARLEY LE: Demonstration of role of physical factors as determinants of natriuretic response to volume expansion. *J Clin Invest* 46:1229-1238, 1967.
23. MARTINO JA, EARLEY LE: Relationship between intrarenal hydrostatic pressure and hemodynamically induced changes in sodium excretion. *Circ Res* 23:371-386, 1968.
24. SHUSTER A, ALEXANDER EA, LALONE RC, LEVINSKY NG: Renal blood flow, sodium excretion, and concentrating ability during saline infusion. *Am J Physiol* 211:1181-1186, 1966.
25. EARLEY LE, DAUGHARTY TM: Sodium metabolism. *N Engl J Med* 281:72-86, 1969.
26. HALL JE, GUYTON AC: Changes in renal hemodynamics and renin release caused by increased plasma oncotic pressure. *Am J Physiol* 231:1150-1156, 1976.
27. NAVAR LG, BAER PG, WALLACE SL, McDANIEL JK: Reduced intrarenal resistance and autoregulatory capacity after hyperoncotic dextran. *Am J Physiol* 221:329-334, 1971.
28. McDONALD KM: Effect of hematocrit and colloid-induced changes in blood viscosity on renal hemodynamics and renin release in dogs. *Circ Res* 34:112-122, 1974.
29. SIMCHON S, CHEN RYZ, CARLIN RD, FAN FC, JAN KM, CHIEN S: Effects of blood viscosity on plasma renin activity and renal hemodynamics. *Am J Physiol* 250:F40-F46, 1986.
30. NAVAR LG, INSCHO EN, MAJID DSA, IMIG JD, HARRISON-BERNARD LM, MITCHELL KD: Paracrine regulation of renal microcirculation. *Physiol Rev* 76:425-536, 1996.
31. HÄBERLE DA: Hemodynamic interactions between intrinsic blood flow control mechanisms in the rat kidney. *Renal Physiol Biochem* 11:289-315, 1988.
32. CASES A, STULAK JM, KATUSIC Z, VILLA E, ROMERO JC: Hemodynamic and renal effects of cross-linked hemoglobin infusion. *Am J Physiol* 272:R793-R799, 1997.
33. ARENDHORST WJ: Altered reactivity of tubuloglomerular feedback. *Annu Rev Physiol* 49:295-317, 1987.
34. FRANCHINI KG: Hemodilution mediates changes in renal hemodynamics following acute volume expansion in rats. *Am J Physiol (in press)*.
35. JIA L, BONAVENTURA C, BONAVENTURA J, STAMLER JS: S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature* 380:221-226, 1996.

CONTROLE DE INFECÇÕES VIRAIS EM UNIDADE DE HEMODIÁLISE

Rosiani Ferraboli
Maria Aparecida Fadil Romão



INTRODUÇÃO

A hemodiálise é o método mais utilizado para o tratamento da insuficiência renal crônica terminal e é responsável pela sobrevivência de, aproximadamente, 33.000 pacientes no Brasil.

Unidades de diálise apresentam alta taxa de infecções virais por agentes de transmissão parenteral, com grande morbidade e mortalidade para pacientes e funcionários destas unidades. Esta complicação, por sua vez, agrava os problemas sociais e psicológicos dos pacientes em diálise e aumenta o preconceito que sofrem, além de comprometer não só as chances de um transplante renal como a evolução do transplante¹.

Em função da deficiência imunológica causada pela uremia com conseqüente dificuldade para eliminação dos vírus, os pacientes em hemodiálise se tornam reservatórios, podendo transmitir as infecções virais para outros pacientes, para os funcionários e até para a própria família². Dessa maneira, surgiu a necessidade de se propor normas e rotinas para prevenir e diminuir os riscos de transmissão dessas doenças.

TIPOS DE INFECÇÕES VIRAIS EM UNIDADE DE DIÁLISE

- Por sua transmissão oral, a hepatite A não é problema relevante em unidades de diálise.
- A hepatite Delta também não é comumente encontrada, embora alguns casos tenham sido descritos³.
- Entre o início dos anos 70 e final dos anos 80, infecções pelo vírus da hepatite B apresentavam altas taxas de prevalência e incidência nos pacientes em hemodiálise e isto representava

um dos principais problemas das unidades de diálise. Com a utilização de medidas mais rígidas de prevenção da disseminação, além da vacinação dos pacientes, a incidência diminuiu e, nos anos 90, a hepatite C tornou-se o grande problema das unidades de diálise¹.

- A hepatite E tem transmissão entérica e, provavelmente, também parenteral; entretanto, não foi demonstrado aumento do risco de exposição ao HEV ou maior prevalência de anti-HEV em pacientes em hemodiálise comparados com a população geral⁴.
- A hepatite G parece ter o mesmo modo de transmissão da hepatite C e a mesma capacidade de causar infecção crônica. Alguns autores relataram que até 20% dos seus pacientes apresentavam sorologia positiva para o vírus da hepatite G⁵.
- Os pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) têm se tornado cada vez mais presentes em unidades de diálise, oferecendo risco potencial de transmissão para outros pacientes e para a equipe de funcionários⁶.

VÍRUS B

O curso clínico da infecção pelo vírus da hepatite B em pacientes em hemodiálise geralmente é assintomático e com tendência à cronificação. Os pacientes portadores crônicos têm menor número de linfócitos totais e linfócitos funcionantes, enquanto os que conseguem clarear o vírus têm número de linfócitos semelhantes aos da população normal, sugerindo que a resposta ao HBV pode depender da gravidade da imunodepressão. Cinco a 10% dos pacientes adultos não-urêmicos desenvolvem doença crônica, enquanto 30% dos pacientes em diálise desenvolvem doença crônica

ca, além do carcinoma hepatocelular. Nos pacientes que desenvolvem hepatite crônica, os níveis de HBeAg e HBVDNA permanecem elevados.

A transmissão do vírus B geralmente resulta da infecção dos pacientes e "staff" por pacientes com viremia persistente pelo HBV. No início do tratamento dialítico, as transfusões de sangue eram o modo de introdução do vírus B nas unidades de diálise. Hoje, entretanto, o uso de transfusões diminuiu com a utilização de eritropoetina e o risco de transmissão de hepatite B através de transfusões é baixo devido à realização de testes sorológicos e exclusão de doadores suspeitos.

A transmissão da hepatite B ocorre via percutânea ou permucosas através do contato com sangue ou material contaminado. São vias de contaminação os acidentes com agulhas, a contaminação de lesões cutâneas, sangue que atinge olhos ou boca ou hábito de fumar ou comer na unidade de diálise. Além disso, o vírus tem sido demonstrado na saliva, secreção vaginal e sêmen.

O método mais eficaz para controle do HBV parece ser a vacinação dos pacientes e funcionários não-contaminados, bem como a detecção e isolamento dos pacientes infectados associado a rigorosas medidas para evitar a infecção cruzada⁷. As medidas para evitar infecção cruzada incluem limpeza rigorosa de todas as superfícies com solução de hipoclorito de sódio 1%, inclusive da superfície das máquinas; além disto é necessário realizar a desinfecção correta das máquinas após a sua utilização, bem como a limpeza de todos os equipamentos usados durante a diálise. Não trocar qualquer tipo de artigo entre os pacientes (inclusive alimentos); lavar as mãos freqüentemente e trocar luvas entre todos os procedimentos ao manusear pacientes diferentes, especialmente ao puncionar ou comprimir os sítios de punção da fístula arteriovenosa são também medidas que auxiliam no controle da disseminação da infecção.

A vacinação de todos os funcionários e pacientes susceptíveis é essencial e não deve ser negligenciada. Os níveis séricos de anticorpos devem ser monitorizados e só são protetores se maiores de 10UI/l; abaixo deste nível, deve ser feita dose de reforço. A imunoglobulina humana anti-hepatite (HBIG) deve ser usada para pacientes ou funcionários que tiverem inoculação acidental ou contato transmucosa. Esta conduta promove alta proteção e é potencializada com a simultânea administração da vacina para hepatite B. A administração concomitante da vacina e da HBIG não inibe o desenvolvimento dos anticorpos induzidos pela vacina⁸. A HBIG também pode ser administrada em injeções a cada dois meses em pacientes ou funcionários que não conseguem desenvolver

anticorpos com a vacina. Este esquema pode ser utilizado até que estes indivíduos consigam produzir nível protetor de anti-HBsAg após repetidas injeções da vacina⁸.

Em 1994, o Center for Disease Control (CDC) investigou contaminações por vírus B em centros de hemodiálise na Califórnia, Nebraska e Texas⁹. A investigação indicou que, embora todos os pacientes tivessem exames mensais para HBsAg, os resultados não eram checados, além disto, os funcionários, freqüentemente, manuseavam objetos contaminados sem trocar luvas e sem lavar as mãos. Por outro lado, materiais limpos e contaminados eram manuseados lado a lado e o mais preocupante: apenas 20% dos pacientes tinham sido vacinados. Na Califórnia era freqüente a troca de alimentos entre pacientes e o pior a heparina era aplicada em seringa comum e esta foi considerada uma via importante de transmissão da doença.

O HBV está presente em títulos extraordinariamente altos no sangue e em outros fluidos de pacientes infectados ($> 10^6$ partículas virais por mm^3 de sangue). Além disso, apresenta sobrevivência no ambiente e em superfícies contaminadas por sangue (> 7 dias) que não são adequadamente limpas. Portanto, tanto o sangue quanto os fluidos e as superfícies são reservatórios para transmissão do vírus B. Nesse sentido, pacientes portadores do vírus da hepatite B devem ser isolados por sala, máquinas e funcionários. Os funcionários devem usar aventais, luvas e óculos; devem lavar as mãos freqüentemente, além de descartar agulhas e materiais cortantes em local apropriado. Não trocar instrumentos, medicações ou alimentos entre pacientes e preparar medicações somente em áreas não-contaminadas. É necessário colher e checar mensalmente a sorologia dos pacientes, vacinando todos os susceptíveis e administrando doses de reforço quando o título de anticorpos declinar⁹.

Finalmente, todos os funcionários devem ser orientados sobre a alta virulência do HBV, a facilidade de transmissão e as complicações a longo prazo; somente desse modo estarão realmente empenhados em seguir as medidas preventivas.

VÍRUS C

O vírus da hepatite C pertence à família *Flaviviridae* com uma cadeia simples de RNA de 9.400kb. O vírus é dividido em região estrutural, que é muito constante e contém três genes: o do capsídeo (c) e dois genes do envelope (E1 e E2). A região não-estrutural contém quatro domínios: NS2, NS3, NS4 e NS5, que codificam enzimas envolvidas na replicação do HCV.

Genótipos do HCV: a determinação da seqüência de nucleotídeos permitiu a demonstração de uma grande variabilidade no genoma do

vírus da hepatite C. Esta alta variabilidade aguda pode explicar como o vírus escapa da resposta imune e o conseqüente número elevado de pacientes com doença crônica. O período de incubação da hepatite C é de 6 a 12 semanas e os anticorpos anti-HCV são detectáveis em duas a quatro semanas. Em 2/3 dos pacientes, a fase aguda é assintomática; entretanto, 50% evoluem para cronicidade. A evolução para cronicidade é marcada por elevação das enzimas hepáticas por período superior a seis meses, embora não haja correlação entre o nível sérico de enzimas e a severidade da doença.

Não só a incidência mas também a prevalência da hepatite C variam em diferentes unidades de diálise. Utilizando métodos ELISA de primeira geração, tem sido estimada uma prevalência de 40% na América do Sul, 8 a 36% na América do Norte, 1 a 54% na Europa, 17 a 51% na Ásia e 1,2 a 10% na Austrália. Com o advento dos testes de segunda geração, a prevalência de anticorpos anti-HCV tem-se mostrado ainda mais elevada. Os testes de segunda e terceira geração contêm, além do NS4, proteínas do core e do NS3 que promovem maior especificidade, pois essas são regiões antigenicamente bem definidas na maior parte dos tipos virais. Já os testes de primeira geração produzem muitos resultados falso-positivos e falso-negativos, pois contêm apenas a região NS4 do subtipo 1a, uma proteína que varia muito com o genótipo do HCV. Ainda nessa linha, os testes ELISA 2 detectam anticorpos mais precocemente. Com esses testes, cerca de 80% dos pacientes tornam-se anti-HCV-positivos em cinco a seis semanas após a contaminação. O que contrasta com um índice de positividade de apenas 40 a 60% com os demais testes^{10,11}.

Há vários fatores de risco para soropositividade para HCV em pacientes em diálise, o primeiro e mais óbvio são as transfusões de sangue. Vários autores têm demonstrado que a prevalência dos anticorpos anti-HCV guarda uma relação com o número de transfusões. Entretanto, vários autores mostraram alta prevalência de anticorpos anti-HCV mesmo em pacientes nunca expostos a transfusões. É possível que, como para o vírus B, as transfusões representem hoje apenas um dos modos de introdução do vírus C^{12,13} nas unidades de diálise e a disseminação se faça por outras vias. Atualmente o risco de infecção pelo vírus C após transfusão foi reduzido em uma a cada 3.000 unidades de hemoderivados transfundida.

O tempo de diálise também é um importante fator de risco para a infecção com o vírus da hepatite C¹⁴. Esta observação sugere a relevância da transmissão nosocomial induzida pelo ambiente hospitalar; isto é confirmado pela maior prevalência de anti-HCV em pacientes em hemodiálise do

que naqueles em diálise peritoneal. Por outro lado, o baixo risco para infecção pelo vírus C em pacientes em CAPD pode também ser explicado pela menor necessidade de transfusões de sangue, além da ausência de acesso vascular e exposição a circuito sangüíneo extracorpóreo. Ressaltando a importância da transmissão nosocomial está a baixa prevalência de anti HCV em pacientes em hemodiálise domiciliar. Ainda nessa linha de raciocínio foi demonstrado que os pacientes dialisados ao lado de pacientes HCV-positivos têm maior risco de soroconversão pelo HCV. Este tipo de transmissão foi confirmado através da demonstração de uma mesma região E2 do HCV em três pacientes recém-soroconvertidos: essa região era idêntica àquela presente em outros dois pacientes que dialisavam na mesma sala. Outro estudo envolvendo o genótipo viral descreveu nove pacientes recém-convertidos com o mesmo sorotipo (1b)¹⁵.

Admite-se que a transmissão nosocomial ocorra por três mecanismos principais: o primeiro é a transmissão por manipular pacientes HCV-positivos e negativos no mesmo turno de diálise. O segundo mecanismo envolve a contaminação através das máquinas utilizadas para dialisar um paciente HCV-positivo¹⁶ e, finalmente, o terceiro mecanismo envolve o uso comum de diversos materiais entre vários pacientes. A reutilização não demonstrou aumentar a transmissão do HCV. Desse modo, CDC autoriza o reuso dos filtros em pacientes HCV-positivos; entretanto, alguns estudos mostraram que salas de reutilização separadas para pacientes HCV-positivos contribuem para queda na incidência da infecção¹⁷.

Para prevenir a transmissão nosocomial do HCV, devemos minimizar o risco de transmissão transfusional, usando eritropoetina humana recombinante, além de testar rigorosamente os doadores de sangue para o HCV. A necessidade de salas separadas permanece controversa, sendo recomendada por alguns em função do grande sucesso que teve em evitar a transmissão nosocomial do vírus B. No entanto, há problemas para implementação dessas medidas, pois, se reconhecermos pacientes com vírus B e C, serão necessárias quatro salas diferentes de diálise. Por outro lado, a infecção por um determinado subtipo de vírus C não confere imunidade aos outros sorotipos e isto aumentaria a exposição dos pacientes HCV-positivos aos demais subtipos, o que poderia levar a uma superinfecção.

Vários estudos têm mostrado baixas taxas de incidência mesmo sem o isolamento dos pacientes HCV-positivos e uma alternativa ao isolamento seria reforçar as medidas de precaução universal^{13,18}. Além desse cuidado, a unidade deve che-

car sua incidência de soroconversão pelo HCV mensalmente, além de, também mensalmente, checar aumentos de transaminases que podem proceder soroconversão pelo HCV. Por outro lado, qualquer soroconversão deve ser checada procurando sua rota de transmissão.

Na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da FMUSP, desde 1992 foi feita a separação dos pacientes com sorologia positiva para HCV por turno de diálise. Pacientes HCV-positivos realizam as sessões de hemodiálise isoladamente no último turno de diálise sem a presença de pacientes com sorologia negativa. Mesmo com esta separação, as medidas de precaução universal são ainda seguidas rigorosamente, para evitar superinfecção por sorotipos diferentes. Após o término desse turno de diálise, é feita desinfecção completa de todo o material utilizado, incluindo: máquinas, poltronas, chão, paredes e bancada de reutilização. Para essa finalidade, é utilizado o hipoclorito de sódio a 1%. Com essas medidas, desde 1992, não houve soroconversão de nenhum paciente HCV-negativo.

HIV

A epidemiologia do HIV é similar à do vírus da hepatite B e, por esta razão, a transmissão é considerada possível em unidades de diálise. Não há até o momento relato de transmissão de paciente para paciente ou de paciente para o "staff" nos Estados Unidos.

Em 1991, o CDC administrou um questionário a 9 de 13 pacientes HIV-soropositivos em hemodiálise nos EUA⁶. Todos os 13 pacientes haviam recebido pelo menos uma unidade de sangue antes de 1978 (os testes para detecção do HIV só se iniciaram em 1985). Nenhum dos 13 pacientes havia recebido vacina para hepatite B e quatro eram positivos para HBsAg. Por outro lado, o uso de drogas injetáveis era significativamente maior nos pacientes HIV-positivos ($p = 0,0000002$). No outro extremo, dos 667 pacientes soronegativos para HIV nenhum foi soroconvertido após 48 meses, mesmo os 254 que dialisavam em unidades com pacientes soropositivos. Esses dados oferecem suporte para as recomendações atuais de que não parece haver necessidade de salas separadas para pacientes HIV-positivos.

Em 1994, o CDC investigou 10 soroconversões para HIV em um centro de diálise na Colômbia entre janeiro de 1992 e dezembro de 1993¹⁹. O primeiro paciente HIV-positivo foi dialisado no período de maio a agosto de 1992. O único paciente que fez diálise no mesmo período e não foi soroconvertido para HIV usava sala e equipamentos separados por ter HBsAg-positivo. Todos os

outros pacientes que dialisaram no mesmo período relataram do uso comum de materiais. A análise de nucleotídeos do HIV de quatro pacientes mostrou concordância genética superior à encontrada nos controles. Além disto, nesta Unidade, o CDC verificou várias falhas em seguir as precauções universais, inclusive com o reaproveitamento de agulhas para punção da fístula, que eram mantidas em recipiente comum para dois a quatro pacientes, para supostamente serem esterilizadas com cloreto de benzalcônio 0,16%. Conseqüentemente, essas falhas em seguir as precauções universais foram apontadas como as responsáveis pela transmissão do HIV. Após contaminações acidentais de pacientes ou funcionários com material sabidamente contaminado ou suspeito de estar contaminado com o vírus da imunodeficiência humana, a administração de AZT deve ser iniciada em até uma hora após a contaminação.

Finalmente, é prudente ressaltar as normas e rotinas que podem controlar disseminação de infecções por quaisquer patógenos que tenham transmissão parenteral:

1. Lavagem rigorosa das mãos com água e sabão, antes e após a manipulação de cada paciente e de todo o material considerado contaminado.
2. Uso de luvas durante e após a instalação da hemodiálise e durante todo o procedimento de manipulação dos dialisadores no reprocessamento e na limpeza e desinfecção das máquinas. A troca das luvas deve ser feita rigorosamente entre os contatos.
3. Profissionais de enfermagem devem obrigatoriamente utilizar viseiras que cubram os olhos, além de máscara, luvas e avental durante a manipulação dos dialisadores no reprocessamento.
4. Exames para detecção de vírus da hepatite B, C e HIV devem ser realizados e checados antes do início do tratamento e periodicamente em todos os pacientes.
5. Os pacientes portadores do vírus da hepatite B devem ser separados dos demais. Os portadores do anti-HCV devem ser dialisados no último turno de diálise sem a presença de pacientes negativos. Já os portadores de HIV podem ser dialisados na mesma sala que os pacientes totalmente negativos, desde que se utilizem cuidados rigorosos.
6. Promover o reprocessamento dos dialisadores dos pacientes HbsAg-positivos separadamente dos pacientes negativos. Dialisadores dos pacientes com HIV-positivos não devem ser reprocessados.
7. Utilizar cloro orgânico a 3% por aproximadamente 10 minutos para limpeza e desinfecção

- de superfícies após contato com sangue e/ou secreções. Promover desinfecção de artigos contaminados com sangue e fluido corpóreo com glutaraldeído a 2% por 30 minutos e desinfecção das máquinas com hipoclorito de sódio a 1% ou puresteril a 5%, ou de acordo com a orientação do fabricante do equipamento.
8. Permitir que somente pessoal especializado e qualificado manipule os pacientes portadores de afecções virais, assim como todos os materiais utilizados por estes, durante as sessões de hemodiálise.
 9. Garantir que os profissionais com lesões abertas de pele não manipulem pacientes e ou materiais contaminados.
 10. Orientar a equipe de saúde a não comer, beber ou fumar nas áreas dos pacientes dialisados.
 11. Orientar os pacientes a não compartilhar alimentos com os demais.
 12. Garantir o uso individual de dialisadores, linhas e dispositivo isolador do monitor de pressão das linhas venosa e arterial.
 13. Evitar transfusões sanguíneas e de hemoderivados e assegurar que o banco de sangue realize testes sorológicos para moléstias infecciosas, garantindo a qualidade.
 14. Promover a vacinação sistemática para hepatite B de pacientes e equipe de saúde, para evitar a transmissão do vírus.
 15. Adotar programas periódicos de educação continuada e atualização científica junto à equipe multiprofissional para garantir a qualidade da assistência, prevenindo complicações e reduzindo a morbidade e mortalidade.
 16. Garantir que as normas e rotinas da unidade sejam avaliadas sistematicamente permitindo a introdução de novas técnicas, as quais devem ser rigorosamente seguidas.
 17. Desprezar objetos cortantes contaminados em recipiente apropriado, não permitindo o reencape de agulhas.
 18. Promover semanalmente a limpeza e desinfecção terminal da unidade, incluindo máquinas, poltronas, equipamentos e superfícies.
 19. Orientar a equipe de limpeza quanto aos riscos e cuidados a serem observados, quando de sua atuação dentro da unidade de diálise.
 20. Ao enviar material potencialmente contaminado (principalmente sangue) ao laboratório de análises clínicas, identificar, no rótulo, que se trata de material em alto risco de contaminação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PETROSILLO N, PURO V, IPPOLITO G: Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus among dialysis patients. *Nephron* 64:636-639, 1993.
2. DEGOS F, JUNGERS P: Viral infections in dialysis patients: dialysis associated hepatitis in, *Replacement of Renal Function by Dialysis* 4th ed, edited by Claude J, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF, DORDRECHT, Kluwer Academic Publishers, 1995, pp 1133-1159.
3. LETTAU IA, ALFRED HJ, GLEW RH, FIELDS HA, ALTER MJ, MEYER R, HADLER SC, MAYNARD JE: Nosocomial transmission of delta hepatitis. *Intern Med* 104:631-635, 1986.
4. PSICHOGION M, VAINDIRLI E, TZALA E, VONDIKLARI S, BOLETIS J, VOSMIDIS G, MOUTAFIS S, SLOUTELIS G, HADJUCONSTANTINOW V, TROONEM H, HATZAKIS A: Hepatitis E virus infection in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11:1093-1095, 1996.
5. SAMPIETRO M, BADAAMENTIS S, GRAZIANI G, COMO G, BUCCIANITI G, CORBETTA N, TICOZZI A, ARCHENTI A, LUNGI G, PEUZO D, PIZZUTI A, FIORELLI G, PONTICELLI C: Hepatitis G virus infection in hemodialysis patients. *Kidney Int* 51:348-352, 1997.
6. RUTHANNE M, FAVERO MS, BANERJEE S, SOLOMOU SL, BELL DM, JARVIS WR, MARTONE WJ: Prevalence and incidence of human immunodeficiency virus among patients undergoing long-term hemodialysis. *Am J Med* 90:614-619, 1991.
7. ALTER MJ, FAVERO MS, MAYNARD JE: Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis associated hepatitis in the United States. *J Infect Dis* 53:1149-1151, 1986.
8. ROUTZ RL: Hepatitis and renal disease, in *Clinical Dialysis*, 3rd ed, edited by Nissenson A, Fine RN, Gentile DE, Appleton & Lange, 1995, pp 574-606.
9. From de Centers for Disease Control and Prevention: Outbreaks of hepatitis B virus infection among hemodialysis patients - California, Nebraska and Texas, *JAMA*, 275:1394-1395, 1994.
10. ROTH D: Hepatitis C virus: the nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 25:3-16, 1995.
11. DE LAMBALLERIE X: Serological and molecular biology screening techniques for HCV infection. *Nephrol Dial Transplant* 11(Suppl 4):9-11, 1996.
12. CENDOROGLO NETO M, DRAIBE AS, SILVA AEB, FERRAZ ML, GRANATO C, PEREIRA CAP, SESSO RC, GASPAR AMC, AJZEN H: Incidence of and risk for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant* 10:240-246, 1995.
13. JADOUL M: Transmission routes of HCV infection in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Suppl 4):36-38, 1996.
14. Moyer LA, Alter MJ: Hepatitis C virus in the hemodialysis setting: a review with recommendations for control. *Semin Dial* 7(2):124-127, 1994.
15. STUYVER L, CLAEYS H, WYSEUR A, VAN ARNHEM W, DE BEENHOUWER H, UYTENDAELE S, BECKERS J, MATTHISS D, LEROUX-ROELS G, MAERTENS G, DE PAEPE M: Hepatitis C virus in a hemodialysis unit: molecular evidence for nosocomial transmission *Kidney Int* 49:889-895, 1996.
16. HUBMANN R, ZAZGORNIK J, GABRIEL CH, GARBEIS B, BLAUHUT B: Hepatitis C virus - does it penetrate the haemodialysis membrane? *Nephrol Dial Transplant* 10:541-542, 1995.
17. SANTOS JP, LOUREIRO A, CENDOROGLO N, PEREIRA BJG: Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C infection in haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 11:2017-2022, 1996.
18. GILLI P, SOFFRITTI J, DE PAOLI VITALI E, BEDANI PL: Prevention of hepatitis C virus in Dialysis Units. *Nephron* 70:301-306, 1995.
19. VELANDIA M, BOSHELL J, IGLESIAS A, RAMIREZ G, RENGIFO B, ESSEX M, CARNAS VL: HIV transmission in a dialysis center - Colombia, 1991-1993. *JAMA* 274:372-373, 1995.

CLASSIFICAÇÃO DE BANFF PARA PATOLOGIA DO TRANSPLANTE RENAL

Irene de Lourdes Noronha
Luiz Antonio Moura
Luiz Balthazar Saldanha
Tito Cavallo



INTRODUÇÃO

A classificação de Banff para a patologia do transplante renal é um sistema de avaliação de biópsias que teve como principal objetivo uniformizar a classificação das alterações morfológicas do transplante renal. No verão de 1991, um grupo de profissionais experientes da área de transplante de órgãos (incluindo patologias, nefrologistas e cirurgiões de diversos centros do mundo) reuniu-se em Banff, cidade localizada nas montanhas rochosas canadenses, para elaborar uma nova classificação da patologia do transplante renal. O objetivo maior da classificação de Banff foi o de padronizar os critérios histológicos das alterações do enxerto, desenvolvendo uma classificação uniforme e adequada tanto para clínicos como para patologistas. Além de ter concordância internacional, apresenta alta reprodutibilidade.

O diagnóstico exato de rejeição ao enxerto é fundamental para que sejam adotados tratamentos específicos. Além disso, também objetivo desta classificação a *quantificação* das alterações histológicas encontradas. Este aspecto foi particularmente importante numa época em que diversos estudos clínicos estão sendo realizados comparando-se a eficácia de drogas imunossupressoras. Neste contexto, tornou-se clara a necessidade de critérios quantitativos das alterações do enxerto para melhor avaliação dos esquemas terapêuticos. Assim sendo, esta classificação foi adotada para estudos multicêntricos internacionais de várias drogas imunossupressoras (RS61443, ciclo-

sporina G, brequinar, anti-CD45, anti-IL-2R) e deve levar à uniformização internacional da avaliação dos achados de biópsia em muitos centros de transplante. O código numérico especificando características da biópsia contribui de grande forma para um acesso dos dados de forma objetiva permitindo, inclusive, análise estatística.

DIAGNÓSTICO DE REJEIÇÃO AGUDA

No esquema de Banff, a tubulite e a arterite intimal são consideradas como as principais lesões indicativas de rejeição aguda. Até então, a lesão considerada mais típica de rejeição ao aloenxerto era o infiltrado intersticial de células mononucleares. No entanto, diversos estudos demonstraram a presença de infiltrado intersticial em enxertos com função estável sem evidência de rejeição¹⁻³. Desta forma, ficou claro que o infiltrado intersticial não poderia ser utilizado isoladamente como parâmetro histológico específico de rejeição. Somente quando a inflamação intersticial é acompanhada por tubulite é que vai ter especificidade para o diagnóstico de rejeição.

Tubulite é a invasão do epitélio tubular por células mononucleares (linfócitos ou macrófagos, que aparecem entre as células tubulares, ou abaixo delas, frequentemente rodeados por um halo claro). O esquema de Banff baseia-se no conceito de que o grau de tubulite não somente é uma característica típica de rejeição aguda^{4,5}, como também correlaciona-se melhor com a severidade da rejeição (melhor do que a intensidade ou a

extensão da infiltração linfocitária intersticial). Tubulite é mais facilmente avaliada pela coloração de PAS examinando o número de células mononucleares presente nos túbulos inflamados. O uso de cortes histológicos finos é pré-requisito necessário para que esta avaliação seja confiável.

Arterite intimal também é considerada lesão patognomônica de rejeição aguda^{2,6}, porém é uma lesão mais grave. A arterite intimal (ou endarterite) caracteriza-se pelo espessamento da íntima dos vasos com áreas de permeação subendotelial, variando de raras células inflamatórias na íntima até necrose do endotélio, com depósito de fibrina, plaquetas e células inflamatórias. A severidade da arterite é determinada pelo número de vasos comprometidos, bem como pela intensidade individual das lesões. Já a venulite não é considerada marcador de rejeição. Solez et al. ressaltaram que venulite pode estar presente mesmo em enxertos com função renal estável¹. Também não está claro o significado da arteriolite.

A ênfase na tubulite e na arterite intimal como sinais específicos de rejeição aguda é de considerável importância prática, uma vez que estas alterações qualitativas são facilmente reconhecidas e, desta forma, constituem um critério mais objetivo do que a estimativa semiquantitativa do infiltrado intersticial.

A glomerulite não é considerada como um critério para rejeição, uma vez que o seu significa-

do como evidência para tal é incerto. No entanto, pode ser feito o registro desta alteração utilizando-se o sistema de código numérico (descrito a seguir).

CLASSIFICAÇÃO DE BANFF

A tabela 30.1 apresenta a classificação de Banff definida no 1º Encontro da Classificação de Banff em 1991 (e publicada em 1993)⁷. Inclui as seguintes categorias diagnósticas: rejeição hiperaguda, alterações "borderline", rejeição aguda e nefropatia crônica do enxerto.

Adicionalmente, foi criado um sistema de códigos numéricos usados para quantificar as alterações detectadas e, desta forma, graduar a rejeição. Diferente da classificação em categorias diagnósticas (que pode vir a sofrer modificação), o sistema de códigos numéricos será provavelmente menos modificado com o tempo. Foram designadas as letras **g**, **i**, **t**, **v** e **ab**, respectivamente para alterações glomerulares, intersticiais, tubulares, vasculares e de hialinose arteriolar (Tabela 30.2). As alterações crônicas recebem a letra **c** antes de cada categoria (ou seja, **cg**, **ci**, **ct**, **cv**). Estes códigos numéricos podem ser usados independentes do sistema de classificação do diagnóstico ou vice-versa, de acordo com o Centro de Transplante.

Tabela 30.1 – Classificação de Banff para patologia do transplante renal (Banff 93-95). Categorias diagnósticas.

		Possíveis condutas clínicas
1. Histologia normal		Não tratar
2. Rejeição hiperaguda	(72h pós-transplante) lesão vascular com acúmulo de polimorfonucleares e trombose	
3. Alterações "borderline" (grau 0)	Infiltrado leve a moderado; tubulite leve (t0 ou t1)	Não tratar
4. Rejeição aguda	Infiltrado intersticial significativo (> 25% parênquima); tubulite moderada (t2)	Tratar a rejeição
grau I: rejeição aguda leve		
grau II: rejeição aguda moderada	IIA) Infiltrado intersticial significante; tubulite severa (t3) IIB) Arterite intimal leve a moderada	Tratar a rejeição; considerar uso de anticorpos anti-CD ₃
grau III: rejeição aguda severa	Arterite intimal severa e infartos focais ou hemorragia intersticial	
5. Nefropatia crônica do enxerto		
grau I: nefropatia crônica leve do enxerto		
grau II: nefropatia crônica moderada do enxerto		
grau III: nefropatia crônica severa do enxerto		
6. Outras alterações		
Alterações não-compatíveis com rejeição		

Tabela 30.2 – Critérios quantitativos da classificação de Banff.

g glomerulite	0 = ausência de glomerulite 1 = glomerulite presente em uma minoria de glomérulos 2 = glomerulite segmental ou global em 25 a 75% dos glomérulos 3 = glomerulite (principalmente global) em todos ou em quase todos os glomérulos
i inflamação intersticial por células mononucleares	0 = inflamação intersticial ausente ou discreta 1 = até 25% do parênquima inflamado 2 = de 26% a 50% do parênquima inflamado 3 = > 50% do parênquima inflamado
t tubulite	0 = nenhuma célula mononuclear nos túbulos 1 = focos com 1 ou 4 células/túbulo ou em 10 células tubulares 2 = focos com 5 a 10 células/túbulo 3 = focos com > 10 células/túbulo
v arterite intimal	0 = ausência de arterite 1 = arterite intimal leve a moderada em pelo menos 1 vaso 2 = arterite intimal moderada a severa em mais de 1 vaso 3 = arterite intimal severa na maioria dos vasos e/ou arterite transmural, alterações fibrinóides e necrose da camada muscular média, freqüentemente com áreas focais de infarto e hemorragia intersticial
ab espessamente nodular hialino da arteríola aferente (sugestivo de nefrotoxicidade a ciclosporina A)	0 = sem espessamento hialino PAS-positivo 1 = espessamento hialino PAS-positivo leve a moderado em pelo menos uma arteríola 2 = espessamento hialino PAS-positivo moderado a severo em mais do que uma arteríola 3 = espessamento hialino PAS-positivo severo em várias arteríolas
cg glomerulopatia crônica do transplante	0, 1, 2, 3: ausente, leve, moderada, severa
ci fibrose intersticial	0, 1, 2, 3: ausente, leve, moderada, severa
ct atrofia tubular	0, 1, 2, 3: ausente, leve, moderada, severa
cv espessamento fibroso da íntima (freqüentemente com fragmentação da elástica)	0, 1, 2, 3: ausente, leve, moderada, severa (cv3 = oclusão completa)

A presença de lesões cg e cv sugerem a presença de rejeição crônica

A apresentação de definições internacionais de termos histológicos e a delineação de critérios histológicos resultaram numa grande uniformidade do diagnóstico de rejeição aguda. A prova disto foi a constatação de que os resultados iniciais analisando-se biópsias de pacientes transplantados renais com o esquema de Banff indicaram concordância do diagnóstico de rejeição em 82%⁸.

Finalmente, na 1^a Classificação de Banff foi acrescentado o item "possível conduta clínica" com o objetivo de ser uma orientação geral e **não** uma recomendação de terapêuticas específicas. Cada centro desenvolverá suas próprias estratégias clínicas para lidar com os diversos achados de biópsia.

ALTERAÇÕES "BORDERLINE" E REJEIÇÃO AGUDA

Um importante aspecto que foi definido com a classificação de Banff é que o infiltrado inflamatório intersticial não pode ser considerado evidência definitiva de rejeição.

Na classificação de Banff, a rejeição aguda Grau I difere das alterações "borderline" pelo grau de tubulite. Tubulite leve (t1), considerando-se no máximo 4 linfócitos por túbulo pode ocorrer em pacientes com função renal estável ou com necrose tubular aguda¹. No entanto, tubulite mais intensa é considerada específica para rejeição aguda. A imunofenotipagem dos linfócitos que invadem os túbulos poderá ser um recurso para se obter uma especificidade ainda maior⁹⁻¹².

A idéia de realizar fenotipagem esteve sempre presente, porém para que tenha aplicação prática, deve ser algo possível de ser realizado em cortes de parafina.

Para a classificação de rejeição aguda grau II (rejeição moderada) há necessidade da presença de focos com tubulite com mais de 10 linfócitos por túbulo ou a presença de arterite intimal. Casos com este grau de rejeição comportam-se de forma mais agressiva do que no grau I. Na rejeição aguda grau III (rejeição severa) o processo é bem mais agressivo, com alterações vasculares necrotizantes que podem sugerir rejeição irreversível.

Uma das principais preocupações da classificação de Banff foi a de elaborar um esquema no qual a chance de ocorrer falsos positivos para rejeição fosse muito baixa. Assim, a classificação de "borderline" no esquema de Banff baseou-se na classificação utilizada para biópsias de enxerto cardíaco (correspondendo ao grau I de rejeição no esquema de coração, que não tem indicação de tratamento). No entanto, para a patologia do enxerto renal, a categoria "borderline" foi, sem dúvida, a mais questionada principalmente pela sugestão de "não tratar". Como já comentado acima, os diferentes centros de transplante deverão definir suas condutas terapêuticas nas diversas categorias diagnósticas da classificação. Um dos aspectos que deve ser ressaltado é que pode existir uma diferença significativa se a biópsia em questão é uma biópsia de protocolo ou se foi indicada em situações de disfunção do enxerto. Nos centros onde a biópsia é indicada quando há disfunção do enxerto, a orientação de não realizar tratamento em casos "borderline" dificilmente será aceita, principalmente quando sinais clínicos sugestivos de rejeição estão presentes.

Com relação ao tratamento, a orientação é a de que, em casos com rejeição aguda grau I, deveria ser instituído um tratamento anti-rejeição, se sinais clínicos de disfunção do enxerto estiverem presentes. Para rejeição aguda graus II e III, a indicação de tratamento anti-rejeição é evidente. Na rejeição aguda grau III, como o processo é mais agressivo, devem ser consideradas terapêuticas mais potentes (por exemplo, uso de anticorpos anti-linfocíticos), ou eventualmente não tratar, visto a possibilidade de rejeição irreversível.

NEFROPATIA CRÔNICA DO ENXERTO

A classificação agrupa sob o nome *nefropatia crônica do enxerto* pelo menos quatro entidades que nem sempre podem ser diagnosticadas e distinguidas apenas pela histologia (rejeição crônica, nefrotoxicidade crônica à ciclosporina, doença

vascular hipertensiva e infecção crônica/nefropatia do refluxo). A presença de espessamento fibroso recente da íntima é sugestivo de rejeição crônica (desde que hipertensão arterial possa ser excluída como causa). A severidade do processo é dada pelo grau de fibrose intersticial e atrofia tubular.

Os conceitos de lesão aguda e crônica em transplante renal devem também no futuro ser modificados, pois nem mesmo as lesões ou o tempo de evolução são suficientes para preencher os critérios de agudo e crônico. Rejeição aguda pode ocorrer anos após o transplante e rejeição crônica pode ser observada na fase inicial pós-transplante.

Sempre que possível, deve ser feita comparação com biópsias anteriores. Por exemplo, para a interpretação de espessamento hialinoarteriolar recente (para o diagnóstico de nefrotoxicidade à CsA) é necessária a presença de uma biópsia na qual a lesão não esteja presente. De forma semelhante, algumas alterações crônicas, como espessamento fibroso da íntima e fibrose intersticial, podem vir com o doador (como resultado de hipertensão ou da idade).

CLASSIFICAÇÃO DE BANFF 1995

Desde o início das discussões sobre a classificação de Banff foi sempre ressaltada a importância da discussão de seus itens, baseando-se na experiência clínica e histológica dos diferentes centros de transplante, ficando assim aberta a modificações e constante evolução. Por este motivo, têm sido realizados encontros em Banff a cada dois anos para reavaliação e análise de novas propostas. Em 1995 foram feitas algumas modificações à classificação original (Tabela 30.3 – Banff 1995)⁷. Os participantes definiram que as alterações não poderiam ser feitas de forma arbitrária, mas sim baseadas na análise de dados de pelo menos dois diferentes grupos de investigação.

A partir de 1995 foi recomendado o uso de asterisco (*) no código de lesão de Banff para discriminação da presença de eosinófilos intersticiais (eo) e plasmócitos (pm), além de três lesões consideradas importantes para diagnóstico: edema intersticial (ed), ativação linfocitária/transformação blástica (bt) e lesão tubular (ti). Deve ser também documentada a presença ou ausência de atrofia em túbulos com tubulite (definição de atrofia tubular: espessamento da membrana basal tubular ou a redução de 50% do diâmetro tubular comparado com túbulos adjacentes). Foi sugerido o uso de hífen, que deve ser colocado entre o escore **t** e o **ct** quando tubulite estiver presente em túbulos atrofícos.

Tabela 30.3 – Critérios quantitativos da classificação de Banff: alterações em 1995.

Inclusão do asterisco:	<p>i* = indica a presença de significativo número de eosinófilos (eo) ou plasmócitos (pm)</p> <p>v* = indica infarto ou hemorragia intersticial Anotar o número de artérias presentes e o número de artérias afetadas com arterite</p> <p>ah* = arteriolite (cujo significado é ainda desconhecido)</p>
cg <i>glomerulopatia crônica do transplante</i>	<p>cg0 = ausência de glomerulopatia</p> <p>cg1 = <i>alterações leves</i> expansão de matriz mesangial e espessamento de membrana basal, com ou sem duplo contorno em alças capilares afetando até 25% de glomérulos não-esclerosados</p> <p>cg2 = <i>alterações moderadas</i> aumento da severidade das lesões descritas acima afetando de 26 a 50% de glomérulos não-esclerosados</p> <p>cg3 = <i>alterações graves</i> severas alterações da clássica glomerulopatia do transplante afetando > 50% de glomérulos não-esclerosados e com duplo contorno em várias alças capilares Anotar número de glomérulos e número de glomérulos esclerosados</p>
ci <i>fibrose intersticial</i>	<p>ci0 = fibrose intersticial em até 5% da área cortical</p> <p>ci1 = fibrose intersticial tecidual leve em 6 a 25% da área cortical</p> <p>ci2 = fibrose intersticial moderada de 26 a 50% da área cortical</p> <p>ci3 = fibrose intersticial moderada de > 50% da área cortical</p>
ct <i>atrofia tubular</i>	<p>ct0 = atrofia tubular ausente</p> <p>ct1 = atrofia tubular em até 25% da área de túbulos corticais</p> <p>ct2 = atrofia tubular envolvendo 26 a 50% da área de túbulos corticais</p> <p>ct3 = atrofia tubular > 50% da área de túbulos corticais</p>
cv <i>espessamento fibroso da íntima</i>	<p>cv0 = ausência de alterações vasculares crônicas</p> <p>cv1 = estreitamento da luz vascular de até 25% por espessamento fibrointimal de artérias e quebra da lâmina elástica interna ou presença de "foam cells" ou células mononucleares ocasionais</p> <p>cv2 = aumento da severidade das alterações descritas acima com 26 a 50% de estreitamento da luz vascular</p> <p>cv3 = alterações vasculares severas com > 50% estreitamento da luz vascular</p>

Na reunião anterior para a classificação de Banff foi definida a necessidade da presença de túbulos com membrana basal intacta para a adequada quantificação da tubulite. Entretanto, não é incomum o achado de tubulite com ruptura de membrana basal e áreas em que os túbulos "desapareceram". Na realidade a dissolução e a ruptura da membrana basal tubular parecem evoluir em paralelo com a presença de um maior número de células mononucleares infiltrando túbulos ainda com membrana basal intacta. Por isso, este tema foi trazido à discussão no sentido de avaliar se a classificação de Banff não estaria perdendo significado clínico por excluir estas alterações e qual deveria ser a interpretação do desaparecimento de túbulos no meio do processo intersticial inflamatório, inclusive com ruptura da membrana basal tubular. Foi então definido que este tipo de lesão deveria ser quantificado como t3, levando o diagnóstico de rejeição aguda moderada (grau

IIA), desde que exista lesão t2 em outra área (e que, obviamente, não seja analisada área subcortical).

A tubulite pode também ocorrer em túbulos atróficos encontrados principalmente em área de fibrose renal. Este tipo de tubulite, no entanto, não apresenta a mesma especificidade para rejeição aguda como a tubulite em túbulos não-atróficos. Também em biópsias realizadas na fase tardia pós-transplante, tubulites importantes podem ser observadas em enxertos em boa função renal. Não está claro se a tubulite observada em biópsias tardias do enxerto tem o mesmo significado do que a observada nos primeiros meses pós-transplante.

Em 1995 houve uma tendência a separar as rejeições grau IIA (definidas por tubulite) e as de grau IIB (definidas pela arterite), por apresentarem diferentes patogênese e prognóstico. No entanto, estas modificações acabaram sendo efetivadas na classificação de Banff 1997, como apresentado a seguir.

As alterações hialinas em arteríolas continuam sendo o melhor marcador para nefrotoxicidade à CSA, porém até o momento estas alterações foram as menos reprodutíveis. Recomendou-se um estudo morfométrico para determinar o número de arteríolas que deveria ser analisado para ter significado diagnóstico.

A modificação mais marcante realizada na classificação de Banff 1995 ocorreu no item nefropatia crônica do enxerto. Aliás, o termo *nefropatia crônica do enxerto* foi utilizado na classificação original, ao invés de *rejeição crônica*, exatamente para ressaltar a falta de especificidade das alterações de rejeição crônica. Nesta discussão ficou claro que para o diagnóstico de rejeição crônica devem ser utilizados dados clínicos e patológicos. Nenhum deles isoladamente é suficientemente específico para o diagnóstico de rejeição crônica. As alterações glomerulares e vasculares que acompanham a rejeição crônica são características (porém não patognomônicas), enquanto as alterações túbulo-intersticiais que freqüentemente acompanham a rejeição crônica são mais inespecíficas.

Para a quantificação das lesões crônicas, a classificação de Banff 1995 incorporou o sistema CADI (Chronic Allograft Damage Index), uma vez que foi demonstrada em estudos anteriores^{13,14} a eficiência deste sistema como preditor da falência crônica do enxerto renal.

A atrofia tubular refere-se a túbulos com espessamento da membrana basal ou a redução de mais de 50% no diâmetro tubular, comparado com túbulos adjacentes não-atróficos. O espessamento fibroso da íntima é caracteristicamente segmentar quanto à sua distribuição. As alterações vasculares são analisadas nas artérias mais afetadas. Se possível, uma artéria com lâmina elástica interna bem definida é escolhida para análise. A esclerose glomerular global deve ser anotada e quantificada separadamente como porcentagem do número total de glomérulos examinados em um corte.

Imunofluorescência é necessária para distinguir glomerulopatia do transplante de recidiva de glomerulonefrite membranoproliferativa. A glomerulopatia do transplante também deve ser distinguida de glomerulopatia isquêmica, que se caracteriza por enrugamento e colapso das alças capilares glomerulares com fibrose extracapilar.

Finalmente, foi discutida a eventual contribuição do uso de microscopia eletrônica documentando "splitting" e laminação da membrana basal de capilares peritubulares para o diagnóstico definitivo de rejeição crônica. Por outro lado, a especificidade destas alterações ultra-estruturais aguarda confirmação.

Em 1997 foram feitas profundas alterações na classificação de Banff original (Solez et al., manuscrito em preparo). Os estudos clínicos já em andamento devem manter a classificação de Banff 93-95. Para estudos iniciados mais recentemente, deverá ser utilizada a nova classificação de Banff 1997. A classificação de Banff 1997 é apresentada nas tabelas 30.4 e 30.5.

A *rejeição hiperaguda* passa agora a ser chamada de *rejeição mediada por anticorpos*, pois trata-se de rejeição diretamente relacionada com a presença de anticorpos pré-formados. Caracteriza-se pelo acúmulo de neutrófilos nos glomérulos e nos capilares peritubulares imediatamente uma hora) após o transplante, com conseqüente lesão endotelial e trombose capilar.

Outra alteração importante foi a introdução da categoria diagnóstica *suspeita de rejeição* no lugar das *alterações "borderline"*. Apesar da nuance da terminologia, esta modificação representa uma grande alteração, pois as *alterações "borderline"*, consideradas Rejeição grau 0, passam agora a ter um significado mais claro de suspeita de rejeição. Este continua sendo um dos pontos mais controversos da classificação de Banff. Existe ainda uma forte tendência a manter as *alterações "borderline"* como categoria diagnóstica, acreditando que estes casos não necessitam de tratamento à semelhança do que acontece na patologia do transplante cardíaco. Por outro lado, existe uma preocupação com a possibilidade de estes casos poderem representar uma situação de rejeição subclínica, potencialmente responsável pela evolução para rejeição crônica. Esta é uma questão aberta e com certeza um importante campo para pesquisa clínica.

Com relação à classificação de rejeição aguda optou-se utilizar o termo **tipo** (de rejeição) ao invés de **grau** (de rejeição). Assim, o **tipo I** de rejeição inclui agora as rejeições tubulointersticiais, o **tipo II** inclui as arterites intimais (rejeição vascular) ficando o **tipo III** para os casos severos, onde há arterite transmural ou alterações fibrinóides. Desta forma, os tipos I, II e III passam a ser classificados de acordo com parâmetros morfológicos e não de acordo com possíveis mecanismos imunopatológicos. Além disso, os tipos I, II e III têm significado prognóstico mas não necessariamente refletem a gravidade na ocasião da biópsia. A noção da gravidade da rejeição continua presente ao serem analisadas as subdivisões dentro da graduação, por meio do sistema de código numérico (t2 = tipo IA, t3 = tipo IB, v1 = tipo IIA, v2 = tipo IIB e v3 = tipo III).

Tabela 30.4 – Classificação de Banff 1997 para patologia do transplante renal. Categorias diagnósticas.

1. Normal	sem alterações com relação à Banff 93-95
2. Rejeição hiperaguda	
3. Alterações "borderline" Suspeita de rejeição	inflamação tubulointersticial leve (1 a 4 células mononucleares/túbulo) alterações < i2t2 não há arterite intimal
4. Rejeição aguda	
tipo I: Rejeição Túbulo-Intersticial	necessita da presença de lesões i2 ou i3 (ou seja, > 25% do parênquima inflamado)
tipo IA:	com tubulite moderada (t2) (5 a 10 células mononucleares/túbulo)
tipo IB:	com tubulite severa (t3) (> 10 células mononucleares/túbulo)
tipo II: Rejeição Vascular	
tipo IIA:	arterite intimal leve a moderada (v1)
tipo IIB:	arterite intimal severa (v2)
tipo III: Transmural (Rejeição Vascular)	arterite transmural e/ou necrose fibrinóide com necrose da camada muscular lisa, com ou sem PMN ou células mononucleares
5. Nefropatia crônica do enxerto	sem grandes alterações com relação à Banff 93-95 porém claramente indica a presença ou ausência de sinais específicos da rejeição crônica
grau I leve	isquemia crônica leve ou glomerulopatia ou transplante leve fibrose intersticial e atrofia tubular leve
grau II moderada	isquemia crônica moderada ou glomerulopatia do transplante moderada fibrose intersticial e atrofia tubular moderada
grau III severa	isquemia crônica severa ou glomerulopatia do transplante severa fibrose intersticial e atrofia tubular severa
6. Outras alterações	
Alterações não compatíveis com rejeição	

Tabela 30.5 – Critérios quantitativos da classificação de Banff 1997.

g glomerulite	0 = ausência de glomerulite 1 = glomerulite presente numa minoria de glomérulos 2 = glomerulite segmentar ou global em 25 a 75% dos glomérulos 3 = glomerulite (geralmente global) em praticamente todos glomérulos
i inflamação intersticial por células mononucleares	0 = inflamação intersticial ausente ou discreta 1 = 10 a 25% do parênquima inflamado 2 = de 26% a 50% do parênquima inflamado 3 = > 50% do parênquima inflamado i* = indica a presença de números significantes de eosinófilos, polimorfonucleares ou plasmócitos (especificar qual)
t tubulite	0 = nenhuma célula mononuclear nos túbulos 1 = focos com 1 ou 4 células/túbulo ou em 10 células tubulares 2 = focos com 5 a 10 células/túbulo 3 = focos com > 10 células/túbulo ou pelo menos 2 áreas de destruição de membrana basal tubular acompanhada por inflamação i2/i3 e tubulite t2 em alguma área da biópsia
v arterite intimal ou arterite transmural	0 = ausência de arterite 1 = arterite intimal leve a moderada em pelo menos 1 vaso 2 = arterite intimal severa com perda de pelo menos 25% da luz em pelo menos 1 vaso 3 = alterações fibrinóides arteriais e/ou arterite transmural com necrose da camada muscular lisa v* = indica infarto ou hemorragia intersticial Anotar o número de artérias presentes e o número de artérias afetadas com arterite. Considerar para graduação as artérias mais severamente afetadas

Tabela 30.5 – (Continuação).

ab <i>espessamente nodular hialino da arteríola aferente (sugestivo de nefrotoxicidade a ciclosporina A)</i>	0	= sem espessamento hialino PAS-positivo
	1	= espessamento hialino PAS-positivo leve a moderado em pelo menos uma arteríola
	2	= espessamento hialino PAS-positivo moderado a severo em mais do que uma arteríola
	3	= espessamento hialino PAS-positivo severo em várias arteríolas
	ah*	= arteriolite (cujo significado é ainda desconhecido)
cg <i>glomerulopatia crônica do transplante</i>	cg0	= glomerulopatia ausente; duplo contorno em < 10% de alças capilares periféricas nos glomérulos mais severamente afetados
	cg1	= espessamento de membrana basal com duplo contorno afetando até 25% de alças capilares periféricas dos glomérulos não-esclerosados mais afetados
	cg2	= aumento da severidade das lesões descritas acima afetando de 26 a 50% de alças capilares periféricas dos glomérulos não-esclerosados mais afetados
	cg3	= severas alterações da clássica glomerulopatia do transplante com duplo contorno afetando > 50% de alças capilares periféricas dos glomérulos não-esclerosados mais afetados Anotar número de glomérulos e número de glomérulos esclerosados
ci <i>fibrose intersticial</i>	ci0	= fibrose intersticial em até 5% da área cortical
	ci1	= fibrose intersticial tecidual leve em 6 a 25% da área cortical
	ci2	= fibrose intersticial moderada de 26 a 50% da área cortical
	ci3	= fibrose intersticial moderada de > 50% da área cortical
ct <i>atrofia tubular</i>	ct0	= atrofia tubular ausente
	ct1	= atrofia tubular em até 25% da área de túbulos corticais
	ct2	= atrofia tubular envolvendo 26 a 50% da área de túbulos corticais
	ct3	= atrofia tubular > 50% da área de túbulos corticais
cv <i>espessamento fibroso da íntima</i>	cv0	= ausência de alterações vasculares crônicas
	cv1	= estreitamento da luz vascular de até 25% por espessamento fibro-intimal de artérias com quebra da lâmina elástica interna ou presença de "foam cells" ou células mononucleares ocasionais
	cv2	= aumento da severidade das alterações descritas acima com 26 a 50% de estreitamento da luz vascular
	cv3	= alterações vasculares severas com > 50% estreitamento da luz vascular Para graduação considerar as artérias mais severamente afetadas
mm <i>matriz mesangial</i>	mm0	= ausência de aumento da matriz mesangial
	mm1	= até 25% de glomérulos não-esclerosados afetados (aumento da matriz pelo menos moderado)
	mm2	= 26 a 50% de glomérulos não-esclerosados afetados (aumento da matriz pelo menos moderado)
	mm3	= > 50% de glomérulos não-esclerosados afetados (aumento da matriz pelo menos moderado) O critério para aumento moderado da matriz mesangial é definido pela expansão do espaço mesangial entre os capilares adjacentes. Se a largura deste espaço exceder o de duas células mesangiais em pelo menos dois lóbulos glomerulares, o mm será considerado aumentado moderadamente Anotar se lesões características de rejeição crônica estiverem presentes (quebra da lâmina elástica, células inflamatórias em fibrose) A presença de lesões cg e cv sugerem a presença de rejeição crônica

A alteração mais marcante desta nova versão da classificação de Banff é que o “novo tipo IIA” é significativamente diferente do “antigo IIA”, o que pode levar à confusão. As lesões de tubulite t3, que na classificação original definiam o diagnóstico de *rejeição aguda* grau IIA, passam na classificação de Banff 1997 a definir o diagnóstico de *rejeição aguda* tipo IB.

Para o diagnóstico de rejeição tubulointersticial na nova classificação de Banff 1997 há necessidade da presença de lesões pelo menos i2t2. Solez ressalta que i1t2 não será oficialmente considerada rejeição. No entanto, em determinados centros, em certas situações, prevê-se que poderá ser classificada como rejeição, como por exemplo, no caso da evidência de um infiltrado agressivo causando significativa tubulite (t2), mesmo na presença de inflamação intersticial leve (*i.e.*, i1t2). Levando-se em conta que a rejeição é um processo focal no rim, o achado de t2 pode eventualmente ser significativo para diagnosticar rejeição (Tabelas 30.6 e 30.7).

Tabela 30.6 – Códigos numéricos e classificação de Banff 1997 em categorias diagnósticas.

Código	Categoria diagnóstica
i(0-3) t(1) ou i(1) t(2)	Suspeita de Rejeição
i(2-3) t(2) v(0)	Rejeição tipo IA
i(2-3) t(3) v(0)	Rejeição tipo IB
v1 (arterite leve a moderada)	Rejeição tipo IIA
v2 (arterite severa)	Rejeição tipo IIB
v3 (alterações fibrinóides e/ou arterite transmural com necrose)	Rejeição tipo III

Tabela 30.7 – Comparação da classificação de Banff 1993-1995 com a atual classificação de Banff 1997.

Banff 93-95	Banff 97
“Borderline”, I, IIA	Banff tipo I
IIB, III	Banff tipo II
III	Banff tipo III

Além da classificação de Banff para a patologia do enxerto renal, existe atualmente uma outra proposta de classificação denominada CCTT (“cooperative clinical trials in transplantation”) coordenada por Colvin et al.¹⁵. É interessante ressaltar que as modificações propostas na classificação de Banff 1997 convergiram com as da classificação CCTT, revelando uma tendência à uniformização da padronização dos critérios diagnósticos da patologia do enxerto renal.

Outras decisões adicionais feitas em 1997 referem-se ao sistema de código numérico. A classificação de interstício inflamado (i) refere-se à porcentagem do *parênquima* (ou seja, córtex e medula). Na prática, vai existir uma tendência para se basear a graduação do (i) nos achados em córtex, pois seria uma falta de bom senso “diluir” a graduação num caso com córtex totalmente inflamado e medula totalmente livre. Por outro lado, mesmo que a biópsia tenha apenas medula renal representada, também deverá receber classificação (i) e (t). A definição de i0 mudou, sendo que agora contém inflamação intersticial < 10% do parênquima não-esclerosado e i1 passa a ser entre 10 e 25%.

A classificação v2 é considerada arterite intimal *severa* e é caracterizada quando há perda de pelo menos 25% da luz da artéria (considerando-se os vasos mais afetados). Em casos de biópsias que tenham evidência de rejeição vascular e de rejeição tubulointersticial, a rejeição vascular predomina e deve ser o diagnóstico principal. Por este motivo, é importante assinalar a severidade das alterações tubulointersticiais em casos com arterite, uma vez que a ausência de tubulite e de infiltrado intersticial são sinais sugestivos de rejeição mediada por anticorpos.

Mantendo as modificações de Banff 1995, o uso de asterisco (*) na descrição da lesão intersticial (i) indica presença significativa de eosinófilos, neutrófilos ou plasmócitos (que deve ser especificada); na lesão vascular (v) indica a presença de infarto ou hemorragia intersticial e na lesão (ah) indica arteriolite (cujo significado ainda não está claro).

A discussão sobre o significado da glomerulite (definido como aumento do número de células mononucleares ou endoteliais dentro dos capilares) continua sendo descrita na classificação, porém não sendo considerada critério para rejeição aguda.

Finalmente, na nefropatia crônica do enxerto graus I, II e III foram acrescentadas as possibilidades: a) quando não há fortes evidências de alterações cg ou cv sugestivas de rejeição crônica e b) quando estão presentes alterações sugestivas de rejeição crônica. Foi também introduzido o código (mm), relativo a aumento da matriz mesangial, definido pela expansão do espaço mesangial entre os capilares adjacentes.

PADRONIZAÇÃO DO MATERIAL

Para que a classificação de Banff possa ser aplicada com segurança para diagnosticar e definir o grau de rejeição, foram definidos critérios míni-

mos de representatividade da amostra, assim como as colorações que devem ser utilizadas. No Encontro de Banff em 1997 ficou definido que mesmo biópsias que apresentem apenas medula renal poderão ser classificadas e poderão receber um código numérico *i e t*.

O espécime será considerado:

- insatisfatório* – quando não houver nenhum glomérulo ou artéria representado;
- marginal* – quando da presença de 1 a 6 glomérulos com artéria (Banff 1997: quando da presença de 1 a 9 glomérulos com artéria);
- adequado* – quando da presença de 7 ou mais glomérulos com artéria (Banff 1997: quando da presença de 10 ou mais glomérulos com artéria).

Com relação às colorações, definiu-se sete lâminas como amostras mínimas, sendo três com coloração hematoxilina-eosina (H & E), três PAS e um tricômico. A coloração do PAS é a mais importante para avaliar a classificar a biópsia pelo esquema de Banff. Em cortes pobremente corados pelo PAS, todas as importantes lesões utilizadas pela classificação de Banff podem ficar obscuras. Por este motivo, é importante recomendar métodos otimizados e tempos de coloração pelo PAS. Por exemplo, é fundamental que os cortes sejam finos. Recomenda-se duplicar os tempos do ácido periódico e do reagente de Schiff para 10 e 20 minutos, respectivamente e contra-corar com hematoxilina de Harris por três minutos. É importante a utilização de soluções frescas.

CONCLUSÕES

A classificação de Banff representa uma importante uniformização internacional para avaliação da patologia do enxerto renal não apenas com relação ao diagnóstico histológico mas também à graduação da rejeição. Os critérios de Banff estão sendo adotados e padronizados para a patologia de outros órgãos transplantados. A classificação de Banff certamente permitirá uma comparação mais confiável entre as modalidades de tratamento em estudos multicêntricos clínicos.

O fato de ser uma classificação aberta a modificações demonstra claramente a possibilidade de discussão e de incorporação da experiência de diversos profissionais e de diversos centros de transplante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SOLEZ K, RACUSEN LC, MARCUSSEN N, SLATNIK I, KEOWN P, BURDICK JF, OLSEN S: Morphology of ischemic acute renal failure, normal function, and cyclosporine toxicity in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Kidney Int* 43:1058-1067, 1993.
- BURDICK JR, BESCHORNER WE, SMITH WJ, MCGRAW D, BENDER WL, WILLIAMS GM, SOLEZ K: Characteristics of early routine renal allograft biopsies. *Transplantation* 38:679-684, 1984.
- NEILD GH, TAUBE DH, HARTLEY RB, BIGNARDI L, CAMERON JS, WILLIAMS DG, OGG CS, RUDGE CJ: Morphological differentiation between rejection and cyclosporin nephrotoxicity in renal allografts. *J Clin Pathol* 39:152-159, 1986.
- NÁDASDY T, ORMOS J, STILLER D, CSAJBÓK E, SZENOHRAZSKY P: Tubular ultrastructure in rejected human renal allografts. *Ultrastruct Pathol* 12:195-207, 1988.
- SIBLEY RK, RYNASIEWICZ J, FERGUSON RM, FRYD D, SUTHERLAND DER, SIMMONS RL, NAJARIAN JS: Morphology of cyclosporine nephrotoxicity and acute rejection in patients immunosuppressed with cyclosporine and prednisone. *Surgery* 94:225-234, 1983.
- HERBERTSON BM, EVANS DB, CALNE RY, BANERJEE AK: Percutaneous needle biopsies of renal allografts: The relationship between morphological changes present in biopsies and subsequent allograft function. *Histopathology* 1:161-178, 1977.
- SOLEZ K, BENEDIKTSSON H, CAVALLO T, CROKER B, DEMETRIS AJ, DRACHENBERG C, EMANCIPATOR S, FURNESS PN, GABER LW, GIBSON IW, GOUGH J, GUPTA R, HALLORAN P, HÄYRY P, KASHGARIAN M, et al.: Report of the third Banff conference on allograft pathology (July 20-24, 1995) on Classification and Lesion Scoring in renal allograft pathology. *Transplant Proc* 28:441-444, 1996.
- SOLEZ K, MARCUSSEN N, RACUSEN L, OLSEN TS: Reproducibility of the Banff classification of early renal allograft biopsies (abstract). *J Am Soc Nephrol* 3:882, 1992.
- BESCHORNER WE, BURDICK JF, WILLIAMS GM, SOLEZ K: The presence of Leu-7 reactive lymphocytes in renal allograft undergoing acute rejection. *Transplant Proc* 17:618-622, 1985.
- HALL BM, BISHOP GA, DUGGIN GG, HORVARTH JS, PHILIPS J, TILLER DJ: Increased expression of HLA-DR antigens on renal tubular cells in renal transplants: relevance to rejection response. *Lancet* 2:247-251, 1984.
- SANFILIPPO F, KOLBECK PC, VAUGHN WK, BOLLINGER RR: Renal allograft cell infiltrates associated with irreversible rejection. *Transplantation* 40:679-685, 1985.
- NORONHA IL, EBERLEIN-GONSKA M, HARTLEY B, CAMERON JS, WALDHERR R: *In situ* expression of tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma and interleukin-2 receptors in renal allograft biopsies. *Transplantation* 54:1017-1024, 1992.
- ISONIEMI H, NURMINEN M, TIKKANEN MJ, Von WILLEBRAND E, KROGERUS L, AHONEN J, EKLUND B, HÖCKERSTEDT K, SALMELA K, HÄYRY P: Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 57:68-72, 1994.
- ISONIEMI H, TASKINEN E, HÄYRY P: Histological chronic allograft damage index accurately predicts chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 58:1195-1198, 1994.
- COLVIN RB: The renal allograft biopsy (Nephrology Forum). *Kidney Int* 50:1069-1082, 1996.

INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS: EVOLUÇÃO E TRATAMENTO

Miguel Moysés Neto

Ana Maria F Roselino

José Fernando de Castro Figueiredo



INTRODUÇÃO

A ocorrência de infecção fúngica no paciente transplantado renal é relativamente comum¹⁻⁵. Embora freqüentemente suspeitemos desse tipo de infecção nesses pacientes, sua confirmação diagnóstica nem sempre é fácil, uma vez que culturas e testes de detecção de anticorpos são de interpretação dúbia. Essa dificuldade está relacionada ao fato de que, com freqüência, a recuperação do agente é resultado de simples colonização e os quadros clínicos decorrentes da invasão não são característicos. O diagnóstico muitas vezes é tardio, o que determina a alta letalidade desse tipo de complicação no paciente transplantado renal⁶. Como as infecções por fungos são potencialmente curáveis, o diagnóstico precoce e a abordagem terapêutica adequada são fundamentais para o controle desses processos.

Alguns trabalhos mostram que a prevalência de micoses em transplantados renais pode variar de 0 a 14%⁷. Reis et al.⁸ estudaram a *causa mortis* de 102 pacientes transplantados renais no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRPUSP), que faleceram no período de 1968 a 1991. Através de estudo necroscópico, concluíram que 18 pacientes (17,6%) haviam falecido em decorrência de infecções fúngicas. O diagnóstico clínico de infecção fúngica invasiva é muito difícil, uma vez que os testes para detecção de anticorpos e hemoculturas têm baixa

sensibilidade. O diagnóstico complica-se ainda mais pelo polimorfismo do quadro, além de ocorrerem infecções bacterianas concomitantes. Alguns autores, procurando verificar a correlação anatomoclínica em pacientes transplantados renais, notaram que o diagnóstico etiológico foi suspeitado em vida em apenas 43,0% dos casos⁹.

Um dos testes mais úteis para a detecção da presença de fungos é o exame direto pela microscopia, que pode identificá-los nas dermatomicroses e em certas situações de micoses profundas como o *Cryptococcus* no LCR (líquor cefalorraquidiano) e *Histoplasma* no esfregaço sangüíneo¹⁰. A cultura é de fundamental importância para a identificação do fungo, porém nem sempre consegue isolar o agente. Testes sorológicos funcionam para alguns tipos de infecção, como histoplasmose, porém são ineficazes para outros tipos mais comuns de infecção¹⁰. O exame histopatológico contribui bastante para o diagnóstico das infecções subcutâneas e profundas.

As infecções fúngicas que afetam o paciente transplantado renal podem ser devidas a: a) fungos invasivos oportunistas como *Candida* sp., *Aspergillus* sp., *Cryptococcus* sp., *Mucoracae* sp., que raramente causam doença no hospedeiro normal¹¹⁻¹³, b) micoses sistêmicas geograficamente restritas (histoplasmose, paracoccidioidomicose) e que raramente causam infecção disseminada no transplantado e c) micoses superficiais provocadas pelos agentes acima citados (como, por exemplo, *Candida* sp., *Cryptococcus neoformans*).

mans, *Malassezia furfur*) ou por dermatófitos que podem ter sua ocorrência aumentada nesses pacientes¹⁴. Outros tipos de fungos podem, mais raramente, provocar infecções no transplantado renal, como *Trichosporon* sp., *Fusarium* sp., *Bipolaris*^{15,16}.

MICOSES OPORTUNISTAS

CANDIDÍASE

É a infecção fúngica mais comum, no hospedeiro imunocomprometido, com várias espécies reconhecidamente patogênicas: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. parapsilosis*. Os patógenos mais freqüentes são *C. albicans* e *C. tropicalis*^{6,16,17,18}. A prevalência desses agentes, em observação recente, foi de 14,5%¹⁷.

As infecções do trato urinário são as mais comuns, especialmente nos primeiros seis meses de transplante. A maioria pode se apresentar clinicamente com sinais e sintomas sugestivos de infecção bacteriana, como leucocitúria, disúria e eventualmente quadros febris¹⁷. Várias espécies de *Candida* podem provocar infecção urinária grave^{17,19} e disseminação, além de grumos ureterais (bezoares) que podem ocasionar cólicas abdominais ou mesmo obstrução do trato urinário^{20,21}. Podem também provocar infecção, mimetizando pielonefrite, e ruptura da artéria renal por infecção perirrenal^{22,23,24}. Há relatos de disseminação de *Candida* por contaminação do rim do doador²⁵. O tratamento de escolha para a candidíase urinária é o fluconazol, quando não há leucopenia ou suspeita de disseminação concomitante. Nessas duas últimas situações, dá-se preferência à anfotericina B e, quando há melhora, continua-se o tratamento com fluconazol, lembrando que algumas cepas de *C. krusei* e *C. glabrata* podem ser resistentes a esse medicamento. Normalmente, quando tratadas a tempo, as infecções urinárias por *Candida* têm boa resposta; porém, quando há disseminação, o quadro é grave e pode evoluir para o óbito a despeito do tratamento^{17,19}.

As infecções envolvendo brônquios e pulmão são muito difíceis de serem diagnosticadas, porque o isolamento de *Candida* a partir do escarro pode significar somente colonização, além de não haver um padrão definido de apresentação radiológica³. Há uma associação muito grande com antibioticoterapia prévia e podem também ocorrer infecções bacterianas simultaneamente. Eventualmente, alguns pacientes evoluem para óbito, independentemente do tratamento^{17,19,26}. Normalmente, com o tratamento, há negatização da positividade das culturas no escarro¹⁷. Em casos gra-

ves, a anfotericina B é administrada inicialmente e o paciente passa a receber fluconazol assim que o quadro clínico permita.

O trato gastrointestinal é um dos locais freqüentemente acometidos e o maior local de origem de candidíase no hospedeiro imunocomprometido. A colonização nesses indivíduos chega a 85%, ao passo que, nas pessoas normais, oscila entre 20 e 30%^{17,18}. O esôfago é freqüentemente acometido. O diagnóstico pode ser feito através do quadro clínico, no qual os pacientes podem apresentar odinofagia e/ou candidíase oral, ou ainda por meio de exame endoscópico¹⁶. O tratamento de escolha é o fluconazol. O itraconazol também se mostra eficaz²⁷. A candidíase intestinal é mais rara do que a esofágica e a gástrica^{17,24}. Já a candidíase orofaríngeana é mais freqüente em pacientes com câncer e AIDS, mais rara em transplantados renais, refletindo o estado imunológico do indivíduo^{28,29}.

As infecções disseminadas por *Candida* devem ser sempre lembradas em pacientes transplantados renais com febre, refratários a tratamento com antibacterianos e apresentando endoftalmite. O diagnóstico *ante mortem*, de disseminação, tem sido verificado em 14 a 33% dos pacientes. Em somente 20% dos casos as hemoculturas são positivas^{6,30,31,32}. A maioria dos testes para detecção de anticorpos, antígenos ou metabólitos do fungo é pouco sensível^{6,31,33}. O tratamento de escolha para candidíase disseminada é a anfotericina B. Após melhora do quadro clínico, o tratamento poderá ser feito com fluconazol³⁴. Há uma correlação muito grande entre o uso de antibióticos, utilização de cateteres vesicais, "pulsos de imunossupressão" e a prevalência de *Candida*¹⁷. É prudente que se tratem todos os pacientes transplantados renais, nos quais foi isolado *Candida*, para evitar disseminação e piora do quadro imunológico que essa infecção fúngica provoca^{17,28}.

O aparecimento de candidíase pode mostrar que a imunossupressão está excessiva, devendo, nesses casos, ser reavaliada, porque alguns pacientes em que *Candida* é isolada morrem por doenças bacterianas¹⁷.

CRIPTOCOCOSE

O termo criptococose é usado para definir as infecções provocadas pelo fungo encapsulado *Cryptococcus neoformans*. Esse microrganismo pode causar infecções em indivíduos normais, porém é mais freqüente nos hospedeiros imunocomprometidos. As infecções são adquiridas por inalação e a meningite é a forma mais usual de apresentação clínica¹⁰.

Nos transplantados renais com meningite, os sintomas mais freqüentes incluem cefaléia, febre, perda de memória, sinais de irritação meníngea, confusão mental e paralisia de nervos cranianos³. Geralmente, a infecção meníngea é resultado da disseminação de infecção pulmonar, que pode inicialmente ser pouco notada e aparece em torno de 30% dos casos de meningite^{3,10}. O LCR geralmente revela pleocitose linfocítica, hipoglicorraquia e hiperproteínoorraquia^{16,35}. Se houver presença de fungos no líquido, fungemia e hipoglicorraquia, o prognóstico é mais grave³⁶. O diagnóstico é feito através do isolamento do fungo em cultura do LCR ou hemocultura. A pesquisa de antígeno criptocócico no LCR é também útil no diagnóstico³⁷.

Na grande maioria dos casos, a criptococose é complicação tardia, aparecendo após dois ou mais anos de transplante³. De 23 casos avaliados no HCFMRPUSP, 12 pacientes foram a óbito, a maioria com acometimento do sistema nervoso central, enquanto os pacientes que apresentaram criptococose cutânea tiveram bom prognóstico após o tratamento³. A prevalência da criptococose nos transplantados renais vem diminuindo, ao contrário do que se verifica na AIDS onde é mais freqüente, com prevalência em torno de 6 a 10%³⁸. Com a melhoria na adequação da administração de imunossuppressores, especialmente na era pós-ciclosporina, houve um decréscimo na prevalência da criptococose nos transplantados renais. Alguns autores atribuem à ciclosporina uma ação protetora contra essa infecção³⁹.

ASPERGILOSE

O *A. fumigatus* e o *A. flavus* são as espécies mais comumente encontradas no hospedeiro imunocomprometido¹⁶. São fungos saprófitas, encontrados no meio ambiente, vasos de plantas, espaços com muita poeira e em condimentos alimentares como pimenta, por exemplo¹⁶. A aspergilose é adquirida por inalação de esporos dentro e fora dos hospitais, particularmente quando há reformas ou construções nesses locais, podendo haver contaminação nos sistemas de ventilação^{6,16}. Com relação ao diagnóstico, raramente as hemoculturas são positivas, a cultura de escarro tem valor limitado pelos resultados falsos (positivos e negativos). Entretanto, pode haver indicação de aspergilose invasiva se forem encontrados *A. fumigatus* e *A. flavus* em culturas de escarro de pacientes imunossuprimidos⁶. A biópsia pulmonar oferece subsídios para o diagnóstico em número expressivo de casos (92%). A sua indicação depende das condições dos pacientes, que eventualmente não possam suportar esse procedimento⁶.

A aspergilose pode se apresentar clinicamente no transplantado renal nas formas de infecção disseminada, pulmonar e do sistema nervoso central. Os casos que afetam o sistema nervoso central podem apresentar-se como se o paciente estivesse com quadro de acidente vascular cerebral, além de convulsões e meningite. Infiltrados pulmonares aparecem em praticamente todos os casos de envolvimento do sistema nervoso central⁴⁰. A aspergilose normalmente se manifesta antes dos primeiros 12 meses de transplante e geralmente é fatal quando não tratada, daí a importância do seu diagnóstico precoce⁴¹.

No HCFMRPUSP, foram verificados cinco casos de acometimento de transplantados renais pela aspergilose, dois como meningite, dois com acometimento pulmonar e um com a forma disseminada. Quatro pacientes foram a óbito, a despeito do tratamento³.

O tratamento da aspergilose é feito habitualmente com anfotericina B em dose acumulada de 2 a 3g. O uso do itraconazol pode ser boa alternativa terapêutica⁴².

MUCORMICOSE

Os fungos causadores dessa infecção pertencem a quatro famílias da ordem das *mucorales*, membros da classe zigomiceto (phycomiceto) incluindo três gêneros da família Mucoraceae: *Absidia*, *Mucor* e *Rhizopus*, patógenos clássicos em hospedeiros imunocomprometidos^{16,43}. As Mucoraceae são encontradas no solo, esterco, vegetação em decomposição e outras matérias orgânicas. Não são patogênicas e hospedeiros normais raramente são infectados^{16,44}.

São descritas as seguintes formas de mucormicose: a) cerebrrinorbital (a mais comum); b) pulmonar (a segunda mais comum); e c) acometimento do sistema nervoso central e outros locais menos freqüentes como trato gastrointestinal, pele e endocárdio.^{16,44,45,46} A forma rinocerebral é grave, com evolução fulminante. O quadro se inicia, caracteristicamente, pela cavidade nasal, às vezes sob forma de uma úlcera negra. Os pacientes apresentam cefaléia unilateral e congestão dos seios paranasais ou palato. A partir daí, a infecção se espalha pela órbita e eventualmente para estruturas intracranianas, através da veia oftálmica, fissura supra-orbital, podendo causar oftalmoplegia, paralisia facial e edema de face^{16,44}. O diagnóstico é feito quando se encontram, na histologia, hifas não-septadas, de forma irregular e amplas. A cultura é fundamental para o diagnóstico definitivo⁴³.

No caso da mucormicose rinocerebral, o tratamento de escolha é a terapêutica precoce com anfotericina B, associada com ressecção cirúrgica^{43,44}. Assim mesmo, o prognóstico é ruim em alguns casos^{19,26}. No HCFMRPUSP, em três casos, somente um se beneficiou do tratamento com anfotericina B, que foi iniciada após o diagnóstico precoce de meningite por *Mucor* sp. Os outros dois casos (um rinocerebral e uma forma disseminada) evoluíram a óbito por falta e/ou início tardio do tratamento³.

MICOSES ENDÊMICAS

HISTOPLASMOSE

É causada pelo fungo dimórfico denominado *Histoplasma capsulatum*, encontrado em várias partes do mundo. Pode provocar doença pulmonar leve e transitória em indivíduos normais e acometimento mais grave em imunossuprimidos^{10,16,45}. Seu habitat natural é o solo, especialmente aqueles contaminados por fezes de morcegos e aves, devido à alta concentração de nitrogênio do solo^{10,16,45}.

A infecção pode permanecer dormente por vários anos e tornar-se aparente com o advento da imunossupressão. Nesses casos, lesões pulmonares antigas podem reativar-se, mimetizando a tuberculose^{16,45,47}. O diagnóstico definitivo é feito pelo isolamento do agente em culturas de lesões de pele, medula óssea e secreções respiratórias^{10,16,47}. Os testes sorológicos, como a imunodifusão e fixação de complemento são positivos em 80% dos pacientes e podem ser úteis na prática clínica¹⁰. O modo mais freqüente de adquirir a infecção é por inalação. Há casos descritos de transmissão através do rim de cadáver para o receptor⁴⁸ e casos de insuficiência renal ou obstrução por invasão do tecido renal⁴⁹⁻⁵¹.

A histoplasmose pode acometer cordas vocais³ ou ser descoberta tardiamente na sua forma pulmonar ou disseminada, através da necropsia³. A anfotericina B é o tratamento de escolha⁴⁷. O itraconazol pode ser utilizado em casos menos graves⁵².

PARACOCCIDIOIDOMICOSE

É um termo utilizado para definir infecções pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. Como a histoplasmose, pode provocar doença em imunossuprimidos¹⁰. A infecção é adquirida pela inalação dos esporos que resultam em infecções pulmonares ou mucocutâneas, que eventualmente se disseminam para outros órgãos¹⁰.

No HCFMRPUSP, foram observados três casos de paracoccidiodomicose acometendo pacientes

transplantados renais: um diagnosticado na necropsia, com quadro clínico prévio de doença gastrointestinal, um com lesões na mucosa do palato e outro com acometimento pulmonar que melhoraram com tratamento com sulfadiazina³. São alternativas terapêuticas: sulfametoxazol-trimetoprim, anfotericina B, cetoconazol e itraconazol³⁴.

OUTROS FUNGOS

Podem ser encontrados mais raramente os agentes da cromomicose, *Aureobasidium pullulans*, *Trichosporon* sp., *Fusarium* sp., *Bipolaris*^{10,15,16}

DERMATOSES DE ORIGEM FÚNGICA EM TRANSPLANTADOS RENAI

As micoses superficiais representam, nos países de clima tropical, as dermatoses mais freqüentes em transplantados renais, variando sua freqüência de 48 a 85%⁵³⁻⁵⁷, iniciando-se no período de um a 6 meses após o transplante^{55,58}. Os fatores que contribuem para essa alta freqüência são: baixas condições socioeconômicas, clima quente, alta umidade, exposição a fontes de contaminação (piscinas, animais domésticos, areia etc.) e higiene precária⁵⁷. Nos países de clima temperado, as infecções cutâneas virais, no paciente transplantado renal, são mais freqüentes; as fúngicas compreendem 7 a 15%⁵⁹⁻⁶¹.

A presença de ácidos graxos insaturados na pele, produzidos pelas glândulas sebáceas, assim como o pH ácido, determinado pela excreção de eletrólitos pelas glândulas sudoríparas, protegema, por ação antibacteriana e antifúngica, contra a invasão de microrganismos^{58,62}. Quando essa barreira não é suficiente, o sistema imune é acionado, com participação das células de Langerhans, presentes na camada malpighiana, responsáveis pela apresentação de antígenos e produção de citocinas, essenciais para ativação de linfócitos T^{53,63}. Nos transplantados renais, a utilização de drogas imunossupressoras, o tempo de imunossupressão, a presença de uremia quando ocorre mau funcionamento do enxerto, com conseqüente elevação de metilguanidina no plasma, são fatores que contribuem para a inibição da função dos linfócitos, favorecendo a proliferação de microrganismos que dependem da imunidade celular^{53,59,64}. A imunossupressão é responsável pela alteração da apresentação clínica das micoses superficiais nesses pacientes; as lesões apresentam-se de forma atípica (*tinea incognito*), com perda da borda inflamatória e diminuição da descamação, podendo ocorrer disseminação das lesões^{55,58,65}.

O diagnóstico clínico é confirmado pela positividade do exame micológico direto, que acusa presença de estruturas leveduriformes e/ou de dermatófitos em escamas cutâneas ou raspado de unha, além da confirmação pela cultura da espécie fúngica. Em dois estudos realizados em nosso meio, a prevalência de micoses superficiais, entre todas as outras afecções de pele nos transplantados, foi de aproximadamente 70%, havendo predomínio de *tinea pedis*, seguido por onicomicose, pitiríase versicolor e *tinea corporis*^{65,66}. Em pele glabra e nos pés, os dermatófitos mais isolados foram: *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes*. Chamou atenção o isolamento de várias espécies de *Candida* em raspado de unhas, havendo predomínio de *C. parapsilosis*⁶⁵. Divergindo do paciente com AIDS⁶⁷, temos observado que o transplantado renal não apresenta com frequência candidíase oral⁶⁶ e, entre as micoses profundas com acometimento cutâneo, no paciente com AIDS, há predomínio de histoplasmose⁶⁸ e, no transplantado renal, de feo-hifomicose, criptococose e cromomicose^{56,65,66,69}.

O tratamento das micoses superficiais pode ser tópico ou sistêmico. Quando há disseminação de lesões, ou quando o anexo cutâneo é acometido, damos preferência ao tratamento sistêmico. Para a decisão da prescrição de qual antifúngico sistêmico (griseofulvina, cetoconazol, itraconazol, fluconazol e terbinafina), temos que avaliar o resultado do exame micológico, se há comprometimento hepático e considerar sua interação com imunossupressores. Se houver comprometimento hepático, nesses pacientes, o uso sistêmico de qualquer um dos antimicóticos deve ser avaliado com muito critério, sendo que o uso de terbinafina, baseado em estudos experimentais, deve ser considerado⁷⁰.

Aliado ao tratamento tópico ou sistêmico, verificar se há fonte de contaminação fúngica entre familiares, se pode estar havendo contaminação em manicuro/pedicuro, em piso do banheiro ou em piscinas, além de recomendar aos pacientes que medidas de higiene devem ser tomadas, tais como: lavar e passar a ferro a roupa do vestuário e de banho. Para a *tinea pedis* e onicomicose: passar a ferro as meias e colocar pó antimicótico dentro dos sapatos e colocá-los ao sol uma vez por semana, enquanto durar o tratamento.

Também torna-se importante a orientação adequada quanto às medidas para prevenção das micoses superficiais em pacientes transplantados renais, pois sabe-se que, mesmo sem lesão aparente, podem ser portadores sãos de fungos saprófitas e/ou de dermatófitos⁶⁵.

ANFOTERICINA B

É um antibiótico poliênico macrocíclico obtido a partir do fungo *Streptomyces nodosus*. Exerce sua ação através de ligação ao ergosterol da membrana citoplasmática dos fungos, causando perda da sua integridade e extravasamento do conteúdo celular, o que determina sua destruição⁷¹.

A anfotericina B tem sido indicada como droga de primeira escolha em infecções fúngicas graves, uma vez que a resistência a esse antibiótico é rara⁷². Atua em uma grande variedade de agentes, tais como *Aspergillus*, *Candida*, *Blastomices*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides* e *Rhizopus*, dentre outros menos comuns em doença humana¹⁰. Existe disponível em duas formulações: a fórmula convencional, sob forma de dispersão coloidal (deoxicolato) e a forma lipossômica, encapsulada em lipossomos.

A forma convencional, quando administrada na dose de 1mg/kg, atinge concentrações séricas máximas que variam de 0,5 a 2,0µg/ml. Com a administração continuada, os níveis séricos estabilizam em torno de 0,2 a 0,5µg/ml⁷³. A droga atinge concentrações terapêuticas adequadas no fígado, baço, pulmões e rins. A concentração nos fluidos pleural, peritonal e sinovial representa cerca da metade da observada no soro, sendo que somente 5% da concentração do soro conseguem atingir o sistema nervoso central⁷⁴. A anfoterina B é estocada no fígado, onde é degradada, e uma pequena quantidade (cerca de 2 a 5%) é eliminada pelo sistema renal⁷⁵. Apesar disso, os níveis séricos alteram-se pouco em caso de insuficiência hepática ou renal⁷⁵. Entretanto, como a droga tem atividade nefrotóxica intrínseca, a redução nas doses é recomendada em casos de insuficiência renal. A concentração sérica da droga é pouco influenciada pela hemodiálise e pela diálise peritonal⁷⁶.

A administração intravenosa da fórmula convencional da anfotericina B exige alguns cuidados, com o intuito de minimizar reações idiossincráticas, como a hipotensão arterial e reações do tipo anafilática. Em adultos com função renal normal, inicia-se administrando 5mg da droga no primeiro dia, diluídos em 500ml de soro glicosado a 5%, aplicados em infusão venosa gota a gota, durante seis horas. É recomendável adicionar à prescrição 500ml de soro glicosado 5% contendo 1.250U de heparina e 1,0ml de dipirona, correndo em Y com o soro anterior, gota a gota, em oito horas. A partir do segundo dia, a dose pode ser aumentada em 5mg por dia até se atingir a dose diária de 0,8 a 1mg/kg/dia (dosagem máxima de

50mg/dia), que deve ser mantida até o final do tratamento, quando se atingir a dose cumulativa total considerada adequada para o caso. Essa dose total varia de acordo com o tipo e gravidade da infecção fúngica e pode situar-se em torno de 2,0g ou mais do medicamento. A decisão de suspender o tratamento deve ser baseada em critérios de cura clínica e micológica. As doses iniciais podem ser aumentadas mais rapidamente em pacientes gravemente enfermos ou nos portadores de imunodeficiência, muito embora com maiores riscos de lesão renal. Regimes de infusão mais rápidos podem também ser utilizados, não se recomendando, entretanto, períodos menores que quatro horas¹⁰.

Os efeitos colaterais durante a infusão são comuns e incluem náuseas, vômitos, cefaléia e tremores, que tendem a melhorar com a continuação do tratamento. Essas reações podem ser minimizadas diminuindo-se a velocidade de infusão do soro. Quando forem muito intensas, podem ser abrandadas ou mesmo evitadas pela administração prévia de clorfeniramina por via parenteral (12,5 a 25mg) ou pela adição de 50mg de hidrocortisona no soro que corre em Y durante a infusão. Mais tardiamente, podem aparecer sinais de toxicidade renal⁷⁷, com elevação dos níveis de creatinina e hipopotassemia. Recomendam-se, na vigência do tratamento, determinações freqüentes dos nitrogenados e de eletrólitos. Em geral, a lesão renal pode ser reduzida ou prevenida com esse acompanhamento, espaçando-se a infusão ou interrompendo o tratamento se os níveis de creatinina atingirem valores acima de 2,0mg/dl. A nefrotoxicidade geralmente é reversível, porém pode agravar-se em doses acumuladas elevadas, geralmente acima de 4,0g. Outro efeito colateral comum é a anemia normocrômica e normocítica, raramente acompanhada de leucopenia e/ou trombocitopenia.

Quanto à formulação lipossomal, inicialmente se recomenda uma dose diária de 1mg/kg que pode ser aumentada subseqüentemente até 3mg/kg. Essa formulação, que pode ser infundida por via intravenosa em um período de 30 a 60 minutos, é melhor tolerada que a formulação convencional⁷⁸. No entanto, em razão da menor experiência com o seu uso e em decorrência de seu maior custo, atualmente está indicada para pacientes que desenvolveram efeitos colaterais importantes com a formulação convencional⁷⁹. A anfotericina B e a ciclosporina induzem nefrotoxicidade por diferentes mecanismos, atuando de maneira sinérgica ou aditiva, obrigando a redução da dose de ciclosporina de 50 a 75%⁸⁰. É possível que a pentoxifilina possa melhorar essa nefrotoxicidade¹⁰.

FLUCITOSINA (5-FLUOROCITOSINA)

É uma pirimidina fluorinada sintética análoga à citosina e foi sintetizada buscando uma ação antitumoral, que se mostrou pouco importante. A droga é incorporada pela célula fúngica e é transformada em 5-fluouracil, que por sua vez é convertido em ácido 5-fluorodeoxiuridílico que, inibindo de maneira não-competitiva a enzima timidilato sintetase, interfere com a síntese de DNA do fungo⁸¹. Seu espectro de ação antifúngica é limitado a poucos gêneros, como *Cryptococcus*, *Candida* e *Cladosporium*. Cepas resistentes de *C. albicans* e *Cryptococcus neoformans* são comuns, razão pela qual a flucitosina é raramente utilizada isoladamente. Sua principal indicação continua sendo como coadjuvante no tratamento da neurocriptococose, em associação com a anfotericina B⁸². Essa associação tem sido empregada também na meningite por *Candida*⁸³.

A flucitosina é bem absorvida por via oral e a meia-vida no soro em pacientes com função renal normal é de três a cinco horas⁸⁴. Aproximadamente 90% da droga são eliminados de forma ativa na urina e a concentração atingida no sistema nervoso é de aproximadamente 74% da observada no soro. A hemodiálise e a diálise peritoneal são capazes de remover a droga da circulação⁷⁶. Quando administrada em adultos com função renal normal, doses de 25mg/kg a cada seis horas resultam em níveis séricos máximos de 70 a 80mg/l¹⁰. A 5-fluorocitosina é empregada na dose de 150-200mg/kg/dia, por via oral, de maneira fracionada a cada seis horas. Nessas condições, os efeitos colaterais são infreqüentes e incluem: erupção cutânea, diarreia e disfunção hepática. Em pacientes com insuficiência renal ou uso concomitante de anfotericina B, o aparecimento de leucopenia, trombocitopenia ou enterocolite é mais freqüente e grave, às vezes fatal⁸⁵. Por essa razão, recomenda-se a realização periódica de hemograma e da dosagem de enzimas hepáticas durante o tratamento.

CETOCONAZOL

É um composto imidazólico sintético que interfere com a síntese do ergosterol, causando alterações na estrutura e função da membrana citoplasmática do fungo, inviabilizando-o. Seu espectro de ação é amplo, incluindo espécies de *Candida*, *Histoplasma* e *Paracoccidioides*^{86,87,88}. Não tem boa atuação nos agentes causadores da criptococose, da aspergilose, da cromomicose e da mucormicose⁷⁹. É bem absorvido por via oral e, após

dose de 400mg, atinge concentrações séricas de 5-6mg/l. Sua penetração líquórica é desprezível, bem como sua eliminação renal⁸⁹. O cetoconazol é melhor absorvido em pH ácido, razão pela qual a administração concomitante de antiácidos, anticolinérgicos e bloqueadores H₂ é contra-indicada. Quando administrado junto com as refeições, ocorre retardo na sua absorção, que não interfere com os níveis séricos da droga. É metabolizado pelo fígado e excretado de forma inativa pela bile⁹⁰. Não há necessidade de ajuste das doses em pacientes com insuficiência renal e não é removido de forma importante pela hemodiálise ou pela diálise peritoneal⁹¹.

A dose usual para adultos varia de 200 a 400mg/dia, administrada em dose única. A duração do tratamento depende da etiologia da infecção e das condições de imunidade do paciente. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas e vômitos e são dose-dependentes. Elevações das aminotransferases ocorrem em 5 a 10% dos casos e a terapêutica deve ser suspensa se forem observados sinais de disfunção hepática progressiva. A toxicidade hepática é também mais freqüente se o paciente faz uso concomitante de outras drogas hepatotóxicas. Quando administrado em doses elevadas, pode levar ao bloqueio da síntese de testosterona e da resposta do cortisol após estímulo com ACTH⁹². Ginecomastia, impotência sexual e oligospermia podem ser observadas nos pacientes do sexo masculino; as mulheres podem apresentar irregularidades menstruais durante o tratamento^{87,93}.

A interação do cetoconazol com outras drogas deve ser destacada. Prolonga a vida média da ciclosporina a partir de dois dias de uso, efeito que pode persistir por até duas semanas após a suspensão do antifúngico. Pode haver um período variável, de quatro dias a um mês, após a suspensão da droga, para que esses níveis voltem a estabilizar-se na faixa terapêutica recomendada^{80,94}. A função renal pode demorar para voltar ao normal de 10 dias a 4 meses⁸¹. Por essa razão, a dose de ciclosporina deve ser reduzida de 50% a 75% da dose habitual, enquanto perdurar o tratamento. Justifica-se ainda, durante o tratamento combinado com as duas drogas, a monitorização freqüente por meio da dosagem de ciclosporina sangüínea. O cetoconazol pode também aumentar o efeito anticoagulante da warfarina e potencializar a ação hepatotóxica da rifampicina e da isoniazida. Por outro lado, o uso concomitante com a rifampicina pode levar à diminuição importante do nível sérico do cetoconazol, provavelmente por aumentar sua metabolização.

ITRACONAZOL

É um composto triazólico sintético que inibe a 14- α desmetilação do lanosterol através da ligação com enzima do citocromo P-450, que resulta em comprometimento da síntese de ergosterol, alterando a estrutura e função da membrana citoplasmática do fungo. Tem amplo espectro de ação, incluindo espécies de *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* e *Paracoccidioides*. Disponível para uso oral, atinge concentrações séricas de 0,1 a 0,2mg/l após dose única de 100mg¹⁰. Concentrações mais elevadas são obtidas com a repetição das doses, atingindo concentrações elevadas nos pulmões, fígado e ossos. A penetração no sistema nervoso central é mínima. Sua metabolização é hepática, sendo o composto excretado, principalmente na forma inativa, pela bile. A excreção renal é desprezível e cerca de 18% da droga são eliminados inalterados pelas fezes. Não há necessidade de ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal⁹⁵. As doses recomendadas para o tratamento de infecções fúngicas graves em adultos variam de 200 a 400mg via oral por dia. Doses acima de 200mg/dia devem ser fracionadas em duas tomadas. O itraconazol é bem tolerado e os efeitos colaterais mais comuns são náuseas e vômitos, dor abdominal e cefaléia. Ao contrário do cetoconazol, interfere pouco com o metabolismo dos esteróides e com a função adrenal. Elevações transitórias de aminotransferases são ocasionalmente observadas, recomendando-se cautela no seu uso em pacientes hepatopatas.

O itraconazol interage com várias outras drogas, elevando as concentrações séricas da ciclosporina, do tacrolimus e da digoxina, quando administradas concomitantemente com esse antifúngico, razão pela qual se recomenda redução de 50% das doses desses medicamento^{96,97}. A interação com terfenadina, astemizol e cisaprida pode levar a arritmias cardíacas graves^{97,98}. Sua ação sobre o efeito anticoagulante da warfarina exige ajuste posológico dessa droga. Tem sido relatada rabdomiólise em pacientes tomando itraconazol, ciclosporina e lovastatina⁹⁸.

FLUCONAZOL

É um composto bitriazólico sintético, com mecanismo de ação semelhante ao itraconazol. Tem amplo espectro de ação, incluindo espécies de *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* e *Paracoccidioides*. É ativo contra *Candida albicans*, mas cepas de *Candida krusei* e de *Candida glabrata* são menos sensíveis. Não tem boa ação sobre *Aspergillus* e fungos causadores da mucormicose⁹⁵.

É disponível para uso oral e parenteral. A via oral é reservada para casos mais leves e para a terapêutica de manutenção a longo prazo⁹⁹. Após a administração oral de 50mg, atinge níveis séricos de 1mg/l em duas horas. A tomada do medicamento junto com alimentos não prejudica sua absorção¹⁰⁰. Uma característica importante do fluconazol é a sua boa penetração líquórica. Níveis da droga no líquido cefalorraquidiano atingem 50% a 90% da concentração sérica concomitante¹⁰¹. Cerca de 80% da droga são eliminados de forma ativa pelos rins e sua meia-vida no soro é aumentada na presença de insuficiência renal. Ao contrário de outros antifúngicos do grupo, o fluconazol não é metabolizado pelo fígado¹⁰. A dose recomendada para o tratamento de infecções graves em adultos com função renal normal é 200-400mg/dia. A duração do tratamento vai depender do tipo de infecção, da sua gravidade e do estado imunitário do paciente. No tratamento da neurocriptococose, a droga deve ser utilizada por período prolongado, acima de seis semanas¹⁰².

Pacientes com insuficiência renal podem receber a dose usual durante os primeiros dois dias. Transcorrido esse período, administrações a cada 48 a 72 horas são indicadas de acordo com a estimativa de função renal. Pacientes em hemodiálise requerem suplementação da dose após o procedimento^{10,103}. O fluconazol é bem tolerado¹⁰⁴. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas e vômitos. Elevações transitórias das aminotransferases são observadas em poucos pacientes e, ao contrário do cetoconazol, o fluconazol não interfere na síntese de testosterona e na função adrenal.

Interage também com diversas drogas, porém menos que o itraconazol ou cetoconazol^{180,98}. Recomenda-se 50% de redução da dose da ciclosporina na vigência do tratamento. Prolonga a meia-vida da clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida e tacrolimus. Os níveis séricos de fenitoína também se elevam, ao passo que a administração concomitante com rifampicina leva à diminuição da concentração sanguínea do fluconazol^{98,105}.

GRISEOFULVINA

É um agente antifúngico derivado de espécies de *Penicillium* e foi a primeira droga oral utilizada para tratamento das dermatofitoses. Tem um espectro limitado de ação, praticamente restrito aos dermatófitos (*Epidermophyton floccosum*, *Microsporum* sp. e *Trichophyton* sp.). Não é eficaz em candidíase cutânea ou pitiríase versicolor¹⁰. A dose para adulto pode variar de 500 a 1.000mg,

em dose única ou dividida, com tempo de tratamento que pode variar de quatro semanas para lesões de pele ou couro cabeludo até períodos maiores de seis a doze meses para onicomicoses. Em geral, a droga é bem tolerada mas deve ser evitada em pacientes hepatopatas. Há indicações, em um trabalho, de que a griseofulvina diminua o efeito da ciclosporina¹⁰⁶.

TERBINAFINA

É um composto alilamina sintético, que inibe a ação de enzima responsável pela formação do ergosterol, que é o principal esteroide na formação das membranas celulares dos fungos. É eficaz contra os dermatófitos (*Trichophyton* sp., *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum* sp.). É fungistático para *C. albicans*, porém fungicida para outras espécies de *Candida*, incluindo *C. parapsilosis*¹⁰⁷. Não é eficaz contra pitiríase versicolor¹⁰. Existe nas formas para uso tópico e oral.

A dose usual para adultos é 250mg por dia e a duração do tratamento depende da extensão da infecção. A dose tem sido diminuída pela metade em pacientes com funções hepática e renal prejudicadas e tem sido bem tolerada, com efeitos colaterais mínimos, como dor abdominal e reações alérgicas^{10,108}. Não há interação com a ciclosporina¹⁰⁹.

DROGAS TÓPICAS

Podem ser utilizadas na forma tópica várias outras drogas, como amorolfina, ciclopirox, econazol, cetoconazol, miconazol, oxiconazol, terbinafina, tolclato e nistatina¹⁰.

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

Nas tabelas 31.1, 31.2 e 31.3, apresentamos os esquemas de tratamento atualmente utilizados em pacientes transplantados renais na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e nas Divisões de Moléstias Infecciosas e Tropicais e de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, baseados na experiência clínica desses serviços e na bibliografia abaixo relacionada.

Esses esquemas não são fixos e dependem da resposta e do quadro clínico de cada paciente. Entretanto, podem servir como sugestão inicial de tratamento, uma vez que a demora em seu início pode ocasionar disseminação e agravamento do quadro. O tempo de uso e a dosagem dos medicamentos devem ser reavaliados, caso a caso, com os especialistas das áreas acima citadas.

Tabela 31.1 – Tratamento da candidíase e da criptococose em transplantados renais.

Infecção	Droga de escolha	Alternativas	Tempo de tratamento	Dose total (acumulada) anfotericina b ^a
Candidíase^b				
Esôfago	Fluconazol (100 a 200mg/dia)	Itraconazol (200mg/dia) ou cetoconazol (200 a 400mg/dia)	Fluconazol ou itraconazol 2 semanas ^c	–
Trato urinário	Fluconazol (100 a 200mg/dia)	Anfotericina B ^d	Fluconazol 2 a 4 semanas	0,5 a 1,0g
Sistêmica (disseminada pulmonar etc.)	Anfotericina B	Fluconazol (200 a 400mg/dia)	Fluconazol 2 a 4 semanas	0,5 a 1,0g
Criptococose^c				
Meningite e/ou disseminada	Anfotericina B	Fluconazol (200 a 400mg/dia)	Fluconazol 6 semanas	2,0 a 3,0g
Pulmonar	Anfotericina B	Fluconazol (200 a 400mg/dia) ou itraconazol (100 a 200mg/dia)	Fluconazol ou itraconazol 4 a 6 semanas	2,0 a 3,0g
Cutânea	Anfotericina B	Fluconazol (200 a 400mg/dia)	Fluconazol 4 a 6 semanas	2,0 a 3,0g

a = Dose diária de 0,8mg/kg. A dose total da anfotericina B poderá ser maior do que as preconizadas, de acordo com a gravidade do quadro.

b = A droga de escolha se refere a casos de candidíase sem neutropenia. Se houver neutropenia, todos os tratamentos devem ser iniciados com anfotericina B e, em seguida, dependendo da evolução do quadro clínico e da leucopenia, continuar com outra droga.

c = Se não houver melhora do quadro em duas semanas, mudar o tratamento para anfotericina B e investigar outras causas de esofagite. O tempo de tratamento com os imidazólicos não está claro. Dependendo da doença, esse tratamento pode levar de semanas a meses. Lembrar que *C. krusei* e *C. glabrata* são usualmente resistentes ao fluconazol.

d = A anfotericina B passa a ser primeira escolha se o quadro for sugestivo de pielonefrite por *Candida*. O fluconazol poderá substituí-la, complementando esse tratamento, assim que o quadro clínico permitir.

e = A necessidade de manutenção de esquema profilático após a cura clínica é controversa. Caso indicado, utilizar o fluconazol na dose de 200mg/dia.

Tabela 31.2 – Tratamento de outras micoses no transplantado renal.

Infecção	Droga de escolha	Alternativas	Tempo de tratamento	Dose total (acumulada) anfotericina b ^a
Aspergilose^b (invasiva)	Anfotericina B	Itraconazol (200 mg/dia)	Itraconazol 4 a 6 semanas	2,0 a 3,0g
Mucormicose	Anfotericina B	Não há	–	2,0 a 3,0g
Paracoccidioidomicose	Sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP)	Cetoconazol (200 a 400mg/dia) ou itraconazol 100 a 200mg/dia)	Variável ^c	–
Histoplasmose	Anfotericina B	Itraconazol (100 a 200mg/dia) ou cetoconazol (200 a 400mg/dia)	Itraconazol ou cetoconazol 4 a 6 semanas	2,0 a 3,0g

a = Dose diária de 0,8mg/kg. A dose total da anfotericina B poderá ser maior do que as preconizadas, de acordo com a gravidade do quadro.

b = Dependendo da resposta, o tratamento poderá ser complementado com o itraconazol, que será administrado pelo tempo necessário à regressão do quadro clínico.

c = Dose inicial de 1.600mg de SMX/320mg de TMP de 8/8 horas, até a cura clínica. Após, dose de manutenção de 800mg de SMX e 160mg de TMP de 12/12 horas até a "cura" micológica (geralmente em um tempo médio de três anos).

Tabela 31.3 – Tratamento das micoses superficiais em transplantados renais.

Micoses	LOCALIZADAS (Tratamento tóxico)	GENERALIZADAS (Tratamento sistêmico)
Pitíriase versicolor	Durante o banho, lavar a região comprometida e os cabelos com xampu contendo ácido salicílico e enxofre. A seguir, aplicar miconazol em loção cremosa ou cetoconazol creme na região afetada, diariamente, por 20 dias. Tomar sol após completado o tratamento para repigmentar a pele	Cetoconazol 200mg/dia durante 20 dias. Tomar sol para repigmentar a pele após completar o tratamento
Dermatofitoses	Qualquer dos antifúngicos tópicos: amorolfina, ciclopirox, econazol, cetoconazol, miconazol, oxiconazol, terbinafina, tolclolato. Para pele glabra: loção cremosa ou creme, após banho, diariamente, por 20 a 30 dias. Para os pés: creme ou loção alcoólica, após banho, além de usar apresentação em pó antes de calçar as meias, diariamente, por 30 dias	Em ordem de preferência: 1. Terbinafina, 250mg ao dia, por 20 a 30 dias ^b 2. Cetoconazol, 200mg ao dia, por 20 a 30 dias 3. Griseofulvina, 500mg ao dia, por 20 a 30 dias 4. Exame micológico apresentando dermatófito: terbinafina 250mg ao dia durante 90 a 120 dias 5. Exame micológico apresentando levedura: cetoconazol 200mg ao dia por 90 a 120 dias
Onicomicose	Com uma ou duas unhas acometidas pode-se tentar tratamento tóxico com: amorolfina esmalte, ciclopirox esmalte de unha ou tioconazol solução para unhas	
Candidíase cutânea	Miconazol ou cetoconazol creme ou loção cremosa, diariamente, por 10 a 20 dias	Cetoconazol, 200mg ao dia, por 10 a 20 dias

a = Itraconazol ou fluconazol poderão ser utilizados para tratamento de dermatofitoses, porém, pelo alto custo, só deverão ser utilizados caso haja reações colaterais, ou falta de resposta aos medicamentos convencionais.

b = A terbinafina é preferível ao cetoconazol e à griseofulvina pela baixa incidência de efeitos colaterais e pela não-interação com a ciclosporina.

AGRADECIMENTO

Ao Dr. Valmir Muglia pela revisão dos originais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- FIRST M: Long term complications after transplantation. *Am J Kidney Dis* 22:477-486, 1997.
- RUBIN RH, TOLKOFF-RUBIN NE: Opportunistic infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 20:12-18, 1988.
- MOYSES-NETO M, MUGLIA V, BATISTA MEPN, PISI TM, SABER LST, FERRAZ AS, SUAID HJ, COLOGNA AJ, FIGUEIREDO JFC: Infecção por fungos e transplante renal: análise nos primeiros 500 pacientes transplantados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto USP. *J Bras Nefrol* 17(3):162-170, 1995.
- SABBAGA E: Transplantes renais: vinte anos de experiência. Tese de Livre Docência, Universidade de São Paulo, 1987.
- DELFINO VDA, MAUTNI AM, GORDAN PA, MOCELIN AJ: Micoses profundas em transplantados renais: indicação de alerta clínico. *J Bras Nefrol* 16(3):143-148, 1994.
- TANG CM, COHEN J: Diagnosing fungal infections in immunocompromised hosts. *J Clin Pathol* 45:1-5, 1992.
- KLAINER AS, BEISEL WR: Opportunistic infection: A review. *Am J Med Sci* 258:431-456, 1969.
- REIS MA: Causas de morte em transplantados renais: revisão de 102 necropsias realizadas no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, de 1968 a 1991. Dissertação de Mestrado, Departamento de Patologia Humana da FMRPUSP, 1992.
- REIS MA, FERRAZ AS, FIGUEIREDO JFC, SANTOS SB, MOYSES-NETO M, COSTA RS: Correlação anátomo-clínica em 23 casos de óbitos ocorridos em transplantados renais no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, USP, um estudo prospectivo no período de 1990 a 1992. Resumo, III Congresso da ABTO, São Paulo, 4 a 6 de Dezembro, 1992.
- RICHARDSON MD, WARNOCK DW: *Fungal Infection, diagnosis and Management*, 1st ed, Edinburg Blackwell Scientific Publications, 1993.
- RUBIN RH, TOLKOFF-RUBIN NE: The impact of infection on the outcome of transplantation. *Transplant Proc* 23:2068-2074, 1991.
- RUBIN RH: Infectious disease complication of renal transplantation. *Kidney Int* 44:221-236, 1993.
- TOLKOFF-RUBIN NE, RUBIN RH: Opportunistic fungal and bacterial infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 2(Suppl.12): S264-S269, 1992.
- CHUGH KS, SHARMA SC, SINGH V, SAKHUJA V, JHA V, GUPTA KL: Spectrum of dermatological lesions in renal allograft recipients in a tropical environment. *Dermatology* 188:108-112, 1994.
- HAY RJ: Overview of the treatment of disseminated fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 28(Suppl B):17-25, 1991.
- MEUNIER F: Fungal infections in the compromised host, in: *Clinical approach to infection in the immunocompromised host*, 2nd ed, edited by Rubin RH, Young LS, New York, Plenum Medical Book Co, 1988, pp 193-200.

17. MOYSÉS NETO M, COSTA RS, REIS MA, GARCIA TMP, FERRAZ AS, SABER LTS, BATISTA MEPN, MUGLIA V, FIGUEIREDO JFC: Candidiase em transplantados renais. *Ver Soc Bras Med Trop* 30:485-491, 1997.
18. MEUNIER-CARPENTIER F, KIEHN E, ARMSTRONG D: Fungemia in the immunocompromised host, changing patterns, antigenemia, high mortality. *Am J Med* 71:363-370, 1981.
19. CHUGH KS, SAKHUJA V, JAIN S, TALWAR P, MINZ M, JOSHI K, INDUDHARA R: High mortality in systemic fungal infections following renal transplantation in third-world countries. *Nephrol Dial Transplant* 8:168-172, 1993.
20. MICHIGAN S: Genitourinary fungal infections. *J Urol* 116:390-397, 1976.
21. HAMORY BH, WENZEL RP: Hospital associated candiduria: predisposing factors and review of the literature. *J Urol* 120:444-448, 1978.
22. IRBY PB, STOLLER MI, McANINCH JW: Fungal bezoars of the upper urinary tract. *J Urol* 143:447-451, 1990.
23. PLUEMECKE G, WILLIAMS J, ELLIOT D, PAUL LC: Renal transplant artery rupture secondary to Candida infections. *Nephron* 61:98-101, 1992.
24. ODDS FC: Candida and candidosis, a review and bibliography, 2nd ed, London, Bailliere Tindall, 1988.
25. McLEISH KR, McMURRAY SD, SMITH EJ, FILO RS: The transmission of *Candida albicans* by cadaveric allograft. *J Urol* 118:513-516, 1977.
26. NAMPOORY MRN, KHAN ZU, JOHNY KV, CONSTANDI JN, GUPTA RK, AL-MUZAIRI I, SAMHAN M, MOZAVI M, CHUGH TD: Invasive fungal infections in renal transplant recipients. *J Infect* 33:95-101, 1996.
27. BORGES AS, ALVES JR, QUAGLIO ASS, MIRANDA LVG, FRAGOSO LM, EJIMA FH, FIGUEIREDO JFC, MODENA JLP, SANTOS SL: Estudo comparativo itraconazol x ketoconazol no tratamento da esofagite por Candida em pacientes com AIDS (abstract). *Rev Soc Bras Med Trop* 27:302, 1994.
28. EPSTEIN JB: Oral and pharyngeal candidiasis, topical agents for management and prevention. *Postgrad Med* 85:257-259, 1989.
29. LODE H, HOFKEN G: Oral candidosis and its role in immunocompromised patients. *Mycoses* 32 (Suppl 2):30-33, 1989.
30. CHIGNELLI AH: Endogenous *Candida* endophthalmitis. *J R Soc Med* 85:721-724, 1992.
31. EDWARDS JE: Invasive Candida infections. *N Engl J Med* 324:1060-1061, 1991.
32. LEW MD: Diagnosis of systemic candida infections. *Annu Rev Med* 40:87-97, 1989.
33. MATHEWS RC: Comparative assesment of the detection of candidal antigen as a diagnostic tool. *J Med Vet Mycol* 34:1-10, 1995.
34. MOYSÉS-NETO M, FIGUEIREDO JFC: Terapêutica das micoses profundas em pacientes transplantados renais. *J Bras Nefrol* 18:369-374, 1996.
35. FIORILLO AM, LIMA RHP, MARTINEZ R, LEVY CE, TAKAYANAGUI OM, BARBIERI NETO J: Meningite criptocócica: aspectos clínicos, evolutivos e histopatológicos, segundo a condição predisponente. *Rev Soc Bras Med Trop* 23:19-25, 1990.
36. DIAMOND RD, BENNET JE: Prognostic factors in cryptococcal meningitis: a study in 111 cases. *Ann Intern Med* 80:176-181, 1974.
37. ARMSTRONG D, WONG B: Central nervous system infection in immunocompromised hosts. *Annu Rev Med* 33:293-308, 1982.
38. CHUCK SL, SANDE MA: Infections with *cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 321:794, 1989.
39. SAMPAIO M, IANHEZ LE, SABBAGA E: Protective effect of cyclosporine in human renal post transplant cryptococcosis. *Transplant Proc* 3091-3092, 1992.
40. BEAL MF, O CARROL CP, KLEINMAN GM, GROSSMAN RI: Aspergillosis of the nervous system. *Neurology* 323:473-479, 1982.
41. WEILAND D, FERGUSON RM, PETERSON PK, SINOVER DC, SIMMONS RL, NAJARIAN JS: Aspergillosis in 25 renal transplant patients: epidemiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Ann Surg* 198:622-629, 1983.
42. Itraconazol - *Med Letter* (Drugs and Therapeutics). 35:888, 1993.
43. PARFREY NA: Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis. *Medicine* 65:113-123, 1986.
44. ABEDI EA, SISMANIS AS, CHOI K, PASTORRE P: Twenty five years experience treating cerebro-rhinoorbital mucormycosis. *Laryngoscope* 94:1060-1062, 1984.
45. DENNING DW: Epidemiology and pathogenesis of systemic fungal infections in the immunocompromised host. *J Antimicrob Chemother* 28(Suppl B):1-16, 1991.
46. CARBONE KM, PENNINGTON LR, BURROW CR, WATSON AJ: Mucormycosis in renal transplant patients. A report of 2 cases and review of the literature. *Q J Med* 57:825-831, 1985.
47. WHEAT LJ, SAHAPATAYAVONGS B, BATTEIGER B, FILO RS, LEAPMAN SB, FRENCH MV: Histoplasmosis in renal allograft recipients, two large outbreaks. *Arch Intern Med* 143:703-707, 1983.
48. WONG SY, ALLEN DM: Transmission of disseminated histoplasmosis via cadaveric renal transplantation: case report. *Clin Infect Dis* 14:232-234, 1983.
49. SRIDHAR NR, TCHERVENKOV JL, WEISS MA, HIJAZI YM, FIRST MR: Disseminated histoplasmosis in a renal transplant recipient: a cause of renal failure several years following renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 17:719-721, 1991.
50. SUPERDOCK KR, DUMMER JS, KOCH MO, GILLIAM DM, VAN BUREN DH, NYLANDER WA, RICHIE RE, MacDONNEL RC, JOHNSON HK, HELDERMAN JH: Disseminated histoplasmosis presenting as urinary tract obstruction in a renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 23:600-604, 1994.
51. FARINA MD, NEIVA SS, FILHO AS, FILHO RR, BAMBIRRA EA, CARVALHO CMS: Relato de 1 caso de histoplasmoze em rim transplantado no HC-UFMG. Resumo, XV Congresso Brasileiro de Nefrologia, Recife, Outubro, 1990.
52. COMO JA, DISMUKES WE: Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Engl J Med* 4:263-272, 1994.
53. MAMERI ACA, DELMAESTRO D, BOUHABIB JC: Manifestações cutâneas em transplantados renais: um estudo prospectivo. *An Bras Dermatol* 64:165-170, 1989.
54. LUGO-JANER G, SÁNCHEZ JL, SANTIAGO-DENPIN E: Prevalence and clinical spectrum of skin diseases in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 24:410-414, 1991.
55. CHUGH KS, SHARMA SC, SINGH V, SAKHUJA V, JHA V, GUPTA KL: Spectrum of dermatological lesions in renal allograft recipients in a tropical environment. *Dermatology* 188:108-112, 1994.
56. MAFFEI CML, ROSELINO AMF, MAZZOCATO TS, SIMÃO-TRAD E, UTHIDA-TANAKA AM: Mycotic cutaneous infections in renal transplant patients. *Rev Iber Micol* 5(Sup1):99, 1988.
57. SOARES MMSR, CURY AE, SCHREIBER AZ: Micose superficial da região podal em indivíduos considerados imunocomprometidos. *An Bras Dermatol* 70:211-217, 1995.
58. HAY RJ: Clinical manifestations and management of superficial fungal infection in the compromised patient, in: *Fungal Infection in the Compromised Patient*, edited by Warnock DW, Richardson MD, New York, John Wiley & Sons, 1991, pp 231-245.

59. BENCINI PL, MONTAGNINO G, SALA F, De VECCHI A, CROSTI C, TARANTINO A: Cutaneous lesions in 67 cyclosporin-treated renal transplant recipients. *Dermatologica* 172:24-30, 1986.
60. SHUTTLEWORTH D, PHILPOT CM, SALAMAN JR: Cutaneous fungal infection following renal transplantation: a case control study. *Br J Dermatol* 117:585-590, 1987.
61. McLELLAND J, REES A, WILLIAMS G: The incidence of immunosuppression-related skin disease in long-term transplant patients. *Transplantation* 46:871-874, 1988.
62. SAMPAIO CR: *Dermatologia Básica*, 3^a ed, São Paulo, Artes Médicas, 1989, pp 645.
63. ZAITZ C: Imunologia das dermatofitoses. *An Bras Dermatol* 69: 217-222, 1994.
64. RUBIN NT, RUBIN RH: Infection in the renal transplant patient, in: *Renal Transplantation*, edited by Garovoy MR, Guttman RD, New York, Churchill Livingstone, 1986, pp 177-207.
65. MONTENEGRO FF, ROSELINO AMF, MAZZOCATO TS, MAFFEI CML: Aspectos clínicos e micológicos de pele sã e lesada em transplantados renais. *An Bras Dermatol* 72:231-236, 1997.
66. UTHIDA-TANAKA AM, ROSELINO-RIBEIRO AMF, TANAKA TM, FERESIN EG, MIRANDA VA, LEVY CE, MAFFEI CML: Renal transplant-related skin infections. Abstract Book, Rio de Janeiro, VI World Congress of Dermatology - Tropical, Geographic and Ecologic, 1989, pp 112.
67. ROSATELLI JB, MACHADO AA, ROSELINO AMF: Dermatoses among Brazilian HIV-positive patients: Correlation with the evolutionary phases of AIDS. *Int J Dermatol* 36:729-734, 1997.
68. MACHADO AA, COELHO ICB, ROSELINO AMF, SIMÃO TRAD E, FIGUEIREDO JFC, MARTINEZ R, COSTA JC: Histoplasmosis in individuals with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): Report of six cases with cutaneous-mucosal involvement. *Mycopathologia* 115:13-18, 1991.
69. MAFFEI CML, MAZZOCATO TS, SIMÃO-TRAD E, UTHIDA-TANAKA AM, PAGNANO PM, ROSELINO-RIBEIRO AMF: Infecções fúngicas simultâneas em paciente transplantado renal. *Rev Microbiol* 20 (Sup1):346, 1989.
70. MAFFEI CML, MADUREIRA FAA, MAZZOCATO TS, ROSELINO AMF: Experimental dermatophyte infection in healthy and immunodepressed guinea pigs: Clinical course and immunological and therapeutical tests. Abstracts Poster, 13th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, Salsomaggiore Terme, Parma, Italy, 1997, pp 159.
71. BALAKRISHNAN AR, EASWARAN KRK. CD AND NMR: Studies on the aggregation of amphotericin B in solution. *Biochim Biophys Acta* 1152:189-191, 1993.
72. MERZ WG: *Candida lusitanae*: Frequency of recovery, colonization, infection, and amphotericin B resistance. *J Clin Microbiol* 20:1994-1995, 1984.
73. BINDSCHADLER DD, BENNETT JE: A Pharmacological guide to the clinical use of amphotericin B. *J Infect. Dis* 120:427, 1969.
74. CHRISTIANSEN KJ, BERNARD EM, GOLD JWM, ARMS-TRONG D: Distribution and activity of amphotericin B in humans. *J Infect Dis* 152:1037-1043, 1985.
75. CRAVEN PC, LUDDEN TM, DRUTZ DJ, ROGERS W, HAE-GELE KA, SKROLANT HB: Excretion pathways of amphotericin B. *J. Infect Dis* 140:329-341, 1979.
76. BLOCK ER, BENNETT JE, LIVOTI LG, KLEIN Jr WJ, MacGREGOR RR, HENDERSON L: Flucytosine and amphotericin B: hemodialysis effects on plasma concentration and clearance. *Ann Intern Med* 80:613-617, 1974.
77. SAWAYA BP, WEIHPRECHT H, CAMPBELL WE, LORENZ JN, WEBB RC, BRIGGS JP, SCHERMANN J: Direct vasoconstriction as a possible cause of amphotericin B-induced nephrotoxicity in rats. *J Clin Invest* 87:2097-2107, 1991.
78. MEUNIER F, PRENTICE HG, RINGDÉN O: Liposomal amphotericin B: safety data from a phase II/III clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 28(Suppl) 83-91, 1991.
79. BENNETT JE: Antifungal agents, in: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 401-410.
80. CAMPANA C, REGAZZI MB, BUGGIA I, MOLINARO M: Clinically significant drug interactions with cyclosporin, na update. *Clin Pharmacokinet* 30:141-179, 1996
81. DIASIO RB, BENNETT JE, MYERS CE: Mode of action of 5-fluorocytosine. *Biochem Pharmacol* 27:703, 1978.
82. DISMUKES WE, CLOUD GC, GALLIS HA, KERKERING TM, MEDOFF G, CRAVEN PC, KAPLOWITZ LG, FISHER JF, GREGG CR, BOWLES CA, SHADOMY S, STAMM AM, DIASIO RB, KAUFMAN L, SOONG SJ, BLACKWELDER WC: Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 317:334-341, 1987.
83. SMEGO RA, PERFECT JR AND DURACK DT: Combined therapy with amphotericin B and 5-fluorocytosine for *Candida* meningitis. *Rev Infect Dis* 6:791-901, 1984.
84. CUTLER RE, BALIR AD, KELLY MR: Flucytosine kinetics in subjects with normal renal function. *Clin Pharmacol Ther* 24:333-342, 1978.
85. STAMM AM, DIASIO RB, DISMUKES WE, SHADOMY S, CLOUD GA, BOWLES CA, KARAM GH, ESPINEL-INGROFF A: Toxicity of Amphotericin B plus flucytosine in 194 patients with cryptococcal meningitis. *Am J Med* 83:236-242, 1987.
86. Van CUSTEM J: The antifungal activity of ketoconazole. *Am J Med* 74 (1B):9-15, 1983.
87. NIAID Mycosis Study Group. Treatment of blastomycosis and histoplasmosis with ketoconazole. Results of a prospective randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 103:861-872, 1985.
88. RESTREPO A, GOMES I, CANO LE, ARANGO MD, GUTIERREZ F, SANIN A, ROBLEDO MA: Post-therapy status of paracoccidioidomycosis treated with ketoconazole. *Am J Med* 74(1B):53-57, 1983.
89. SUGAR AM, ALCIP SG, GALGIANI JN, GRAYBILL JR, DISMUKES WE, CLOUD GA, CRAVEN PC, STEVENS DA: Pharmacology and toxicity of high-dose ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 31:1874-1878, 1987.
90. HEEL RC, BROGDEN RN, CARMINE A: Ketoconazole: a review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections. *Drugs* 23:1-5, 1982.
91. DANESHMEND TK, WARNOCK BW: Clinical Pharmacokinetics of ketoconazole. *Clin Pharmacokinet* 14:13-34, 1988.
92. LEWIS JH, ZIMMERMAN HJ, BENSON JD, ISHAK KG: Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. *Gastroenterology* 86:503-513, 1984.
93. PONT A, GRAYBILL JR, CRAVEN PC, GALGIANI JN, DISMUKES WE, REITZ RE, STEVENS DA: High-dose ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in human. *Arch Intern Med* 144:2150-2153, 1984.
94. FIRST MR, SCROEDER TJ, MICHAEL A, HARIHAN S, WEISKITTEL P, ALEXANDER JW: Cyclosporine-ketoconazole interaction. *Transplantation* 1000-1004, 1993.
95. Drugs for treatment of fungal infections. *Med Letter* (Handbook Antimicrobial Ther), 1992.
96. LIM SG, SAHYER AM, CERCOMBE J, POUNDER RE: Short report: The absorption of fluconazole and itraconazole under conditions of low intra-gastric acidity. *Aliment Pharmacol Ther* 7:317-321, 1993.

97. CRANE JK, SHI H: Syncope and cardiac arrhythmia due to an interaction between itraconazole and terfenadine. *Am J Med* 95:445-446, 1993.
98. Systemic antifungal drugs. *Med Letter* 39:86-88, 1997
99. BOZZETTE S A, LARSEN R, CHIU J, LEAL MAE, JACOBSEN J, ROTHMAN P, ROBINSON P, GILBERT G, CUTCHAN JAM, TILLES J, LEEDOM JM, RICHMAN DD: A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 324:580-584, 1991.
100. ZERVOS M, MELMIER F: Fluconazole (Diflucan): a review. *Int J Antimicrob Agents* 3:147-170, 1993.
101. BRAMMER KW, FARROW PR, FAULKNER JK: Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis* 3: S318-S326, 1990.
102. SAAG MS, PAWDERLY WG, CLOUDE GA, HYNLSLOP N, JACOBSON JM, HAFNER R, DISMUKES WEI: Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 326:83-89, 1992.
103. GOA KL, BARRADEL LB: Fluconazole, an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in major superficial and systemic mycoses in immunocompromised patients. *Drugs* 50:658-690, 1995.
104. PERFECT JR, LINSEY MH AND DREW RH: Adverse drug reaction to systemic anti-fungals. *Drug Saf* 7:323-363, 1992.
105. BACIEWICZ AM, BACIEWICZ FA: Ketoconazole and fluconazole drug interactions. *Arch Intern Med* 153:1970-1976, 1992.
106. ABU-ROMEH SH, RASHED: Cyclosporin A and griseofulvin: another drug interaction. *Nephron* 58:237, 1991.
107. RAHMAN A, NAHATA MC: Oral terbinafine: a new antifungal agent. *Ann Pharmacother* 31:445-456, 1997.
108. KAUFFMANN CA, CARVER PL: Antifungal agents in the 1990s. *Drugs* 53:539-549, 1997.
109. LONG CC, HILL AS, THOMAS RC, JOHSON A, SMITH SG, KENDALL F, FINLAY AY: Effect of terbinafine on the pharmacokinetics of cyclosporin in humans. *J Invest Dermatol* 102:740-743, 1994.

REAL VALOR DA CINTILOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DA REJEIÇÃO AGUDA DO TRANSPLANTE RENAL

Eduardo Rubens Fernandes Távora

Euler Pace Lasmar

Roberto S. Drummond

Sandra Simone Vilaça

Carlos J.R. Simal

Viviane S.P. Marino

Eduardo A. Bambirra



INTRODUÇÃO

O chamado “padrão ouro” para o diagnóstico da rejeição aguda do enxerto renal é o estudo histopatológico de fragmentos obtidos através da biópsia (Bx) renal. No entanto, por ser a Bx um método invasivo de exame e, portanto, sujeito a complicações potencialmente sérias, a procura por um método não-invasivo que possa substituí-la persiste sendo um objetivo a ser alcançado.

Dentre os vários testes propostos para o diagnóstico da rejeição aguda (RA), a cintilografia renal com 99-Tc-DTPA (CINTI) vem sendo testada há muito tempo, mas seu real valor neste contexto ainda não foi definido¹ (Quadro 32.1). O presente trabalho objetiva fazer uma breve revisão da RA e apresentar a nossa experiência pessoal com a CINTI no seu diagnóstico.

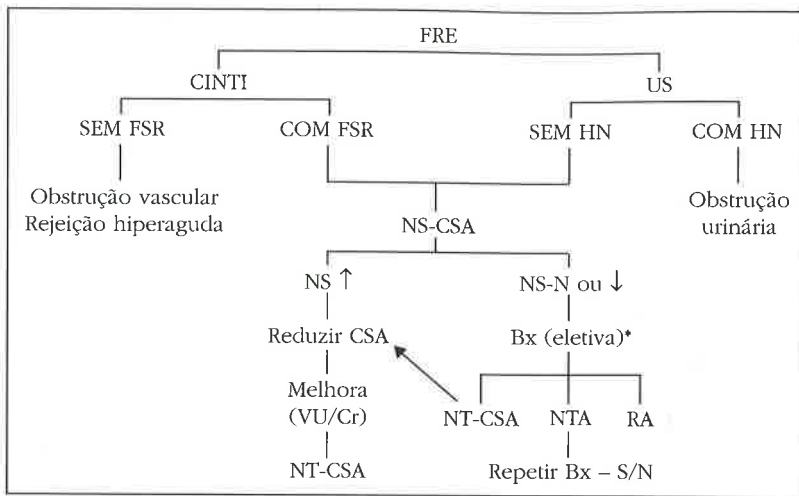
RA: QUADRO CLÍNICO

A RA é uma das formas de agressão imunológica ao enxerto, sendo as demais as rejeições hiperaguda, acelerada e crônica. É a forma mais comum, com prevalência de 30 a 60% segundo seja o rim de doador vivo ou cadáver, respectivamente. Sendo uma resposta imunológica “montada” após o transplante (Tx), é compreensível que necessite de algum tempo para se expressar, razão pela qual não é usual o seu aparecimento antes

Quadro 32.1 – Testes para diagnóstico de RA¹.

1. Creatinina plasmática seriada
2. Cintilografia radioisotópica (CINTI)
3. Ultra-sonografia (US)
4. Ultra-sonografia + Doppler
5. Manometria intra-renal
6. Biópsia de aspiração com agulha fina (BAAF)
7. Ressonância magnética
8. Citologia urinária
9. Enzimas urinárias
10. Linfocinas e receptores no sangue
11. Linfocinas e receptores na urina

do 5º dia pós-operatório. Classicamente, manifesta-se por sintomas e sinais sistêmicos, tais como febre, mal-estar, hipertensão, e outros locais, como dor e aumento do rim transplantado, além de oligúria. Há sempre um comprometimento da função renal, traduzido tanto pela elevação de creatinina (Cr) como pela sua estabilização após um período de queda satisfatório. Esse quadro florido cedeu lugar a manifestações mais discretas após a introdução de ciclosporina (CSA) no arsenal imunossupressor². De todas as formas de rejeição, é a única usualmente sensível ao tratamento, razão por que um teste terapêutico positivo, por exemplo, um pulso de solumedrol, pode ser incorporado ao seu quadro clínico.



FRE = Função retardada do enxerto
 HN = Hidronefrose
 VU = Volume urinário
 Cr = Creatinina
 NS = Nível sangüíneo
 FSR = Fluxo sangüíneo renal
 NT = Nefrotoxicidade
 Bx = Biópsia
 N = Normal
 ↑ = Aumentado
 ↓ = Diminuído
 CINTI = Cintilografia
 US = Ultra-sonografia

Figura 32.1 – Diagnóstico diferencial da FRE 5^a-7^a dia pós-op.

RA: DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de RA é mais ou menos complicado conforme o paciente se apresente com ou sem função imediata do enxerto. No primeiro caso, a dificuldade diagnóstica é pequena, sendo os dados apresentados no quadro clínico usualmente suficientes para o diagnóstico. O mesmo não ocorre, contudo, nos casos de função retardada do enxerto (FRE), quando protocolos rígidos de investigação são necessários, visando evitar a omissão do diagnóstico. Na figura 32.1 apresentamos o esquema que normalmente utilizamos. Observar que a CINTI é valorizada como forte evidência de uma catástrofe vascular (obstrução ou rejeição hiperaguda), mas como elemento apenas acessório no diagnóstico da RA. Tal posição poderá ser revista, contudo, a partir do presente estudo. A importância do diagnóstico da RA reside no fato de que o seu não-reconhecimento pode implicar em perda aguda do Tx ou perda a longo prazo, via rejeição crônica³.

RA: HISTOPATOLOGIA

Os aspectos histopatológicos da RA são caracterizados principalmente na microscopia ótica, com a contribuição, em menor escala, da imunofluorescência e menor ainda, da eletrônica⁴. Raramente podem ser observadas lesões glomerulares (glomerulopatia aguda do Tx), mas frequentemente são vistas lesões tubulares (tubulite) intersticiais

(infiltrado celular, predominantemente linfocitário) e vasculares (vasculite mediada por células ou anticorpos). As vasculites, sobretudo as mediadas por anticorpos, dão a tônica e gravidade à RA, exatamente porque a inflamação pode levar à necrose fibrinóide da parede, seguida de trombose da luz e infarto isquêmico do parênquima correspondente (rejeição humoral).

A RA tem sido tradicionalmente classificada em leve, moderada e grave, segundo critérios subjetivos (qualificativos). Nos últimos anos, numa tentativa de quantificar as lesões da RA, uma conferência de patologistas realizada na cidade de Banff, Canadá, deu à luz a chamada classificação de Banff, cuja versão relativa à RA é apresentada no quadro 32.2. Cada lesão (glomerular, tubular, intersticial e vascular) é especificada e sua intensidade, graduada em escores, variando de 0 a 3, segundos sejam as lesões inexistentes (0), leves (1), moderadas (2) e graves (3)⁵. A classificação tem sido bem aceita, mas a sua real utilidade, e mais, sua superioridade sobre outras já existentes, por exemplo do NIH, carece ainda de confirmação pelo uso.

RA: ASPECTOS CINTILOGRÁFICOS

A execução da CINTI em pacientes transplantados exige técnica padronizada, que, no nosso caso, consiste na injeção rápida em veia periférica de 10-15mCi (370-555Mq) de 99-mTcDTPA

Quadro 32.2 – Classificação de Banff aplicada à RA.

Histopatologia	Grau	Código
Normal ou com infiltrado linfoplasmocitário intersticial discreto	Normal	g0 / i½ / t0 / v0
Infiltrado linfoplasmocitário intersticial discreto com ocasional penetração epitelial	Limítrofe	g0 / i½ / t½ / v0
Infiltração linfoplasmocitária intersticial, focal mas generalizada, com leve tubulite	Grau I (escore ≤ 3)	g0 / i1 / t1 / v0
Infiltração linfoplasmocitária intersticial extensa com tubulite evidente e proeminência de células intimais com vacuolização subintimal dos vasos arteriais	Grau II (escore 4-6)	g0 / i2 / t2 / v1
Infiltração linfoplasmocitária intersticial extensa e também da parede arterial, acompanhada ou não de necrose fibrinóide	Grau III (escore > 6)	g0 / i3 / t3 / v2

g = glomérulo; t = túbulo; i = interstício; v = vaso

(Tecnécio 99m, ácido dietileno triamino pentacético), um fármaco eliminado pelo rim exclusivamente por filtração glomerular. Através de uma gama-câmara, são adquiridas imagens iniciais rápidas (32 de um segundo cada), seguidas de imagens mais lentas (32 de 40 segundos cada), as primeiras visando estudar o FSR (fluxo sanguíneo renal) ou perfusão ou fase vascular e as últimas visando complementar os dados da perfusão e adquirir imagens de captação (filtração glomerular) e de excreção do radiofármaco até a bexiga.

A fase vascular pode ser quantificada tanto pelo ΔP como pelo $T_{1/2}$, o primeiro medindo a diferença de tempo entre o pico de atividade na artéria ilíaca abaixo do enxerto e nele próprio (normal < 3,4 segundos) e o último medindo o ritmo de drenagem do sangue contendo o material radioativa⁶. Ao contrário da avaliação quantitativa, a nossa preferência pessoal é por fazer a análise visual (qualitativa) do processo.

O padrão normal de perfusão consiste numa queda rápida da atividade radioativa nos 10 segundos seguintes ao pico inicial (“washout”), configurando uma curva que acompanha a inclinação da curva da artéria ilíaca. Por sua vez, o padrão observado na RA consiste numa queda muito lenta, ou mesmo inexistente, sendo o ΔP nesses casos sempre superior a 4,7 segundos. Os padrões observados na necrose tubular aguda (NTA) e na nefrotoxicidade por CSA (NT-CSA) são usualmente intermediários entre o normal e o padrão da RA, podendo ser próximos de ambos os extremos, de acordo com a maior ou menor gravidade do acometimento. Fica claro, por isso, que, em quaisquer circunstâncias, o padrão de perfusão na RA mascara os demais, fazendo com que o diagnóstico da NTA, só possa ser feito na ausência do padrão de RA. Os padrões normais de captação e excreção do rim transplantado caracterizam-se por aumento progressivo da radioatividade do rim (primeiros três a cinco minutos), seguido de queda progressiva decorrente da ex-

creção do radiofármaco até a bexiga. O padrão da RA, e também da NTA, é caracterizado por uma captação diminuída, razão por que o decréscimo progressivo da radioatividade se inicia mais cedo (um a dois minutos) e a visualização do rim nesses casos se deve ao seu “pool” de sangue circulante, e não à filtração glomerular, bastante reduzida nestas circunstâncias.

Do exposto acima, conclui-se que o estudo da perfusão é o mais importante na avaliação da RA, com a possível exceção da estase ureteral intensa, em ausência de obstrução urinária, descrita nos casos de RA⁷ e na avaliação de obstruções, hematomas, linfoceles etc. As publicações sobre CINTI no acompanhamento dos pacientes transplantados aumentam a necessidade de exames seriados, partindo de um basal feito nas primeiras 24-48 horas pós-Tx^{8,9}.

RA: CORRELAÇÃO CINTI-BX

No início de 1992, demos partida a uma observação prospectiva, destinada a fazer uma correlação entre CINTI e Bx, em receptores com disfunção precoce do Tx, visando o diagnóstico de RA. Foram admitidos todos os pacientes submetidos a ambos os procedimentos, no mesmo dia ou em dias próximos (intervalo média de dois dias), com exclusão posterior daqueles portadores de outros tipos de rejeição, de obstrução vascular ou urinária, ou tratados especificamente (por exemplo, pulsoterapia), no intervalo entre os exames. Até setembro de 97, foram incluídos 33 pacientes, receptores de vivo ou cadáver quase na mesma proporção, e tratados profilaticamente por esquema tríplice. Todas as observações foram feitas no prazo máximo de 30 dias após o Tx e a sua análise por dois especialistas em medicina nuclear e um em patologia, sem intercomunicação entre si.

Na tabela 32.1 são mostrados os resultados que merecem alguns comentários. Em 27 casos onde a CINTI foi positiva para RA, em 26 também

Tabela 32.1 – Resultados da correlação CINTI-Bx.

CINTI + n = 27		CINTI - n = 6	
Bx + n = 26	Bx - n = 1	Bx + n = 3	Bx - n = 3
RA n = 13	NTA n = 1	RA n = 1	NTA n = 2
RA + NTA n = 10		NTA + RA n = 2	NTA + Outro n = 1
RA + NTA + Outro n = 2			
RA + Outro n = 2			

Outro = lesões preexistentes no rim doado; + = com rejeição; - = sem rejeição

o foi a Bx. Contudo, em 13 desses, a Bx mostrou lesões associadas a RA, especialmente a NTA, confirmando o que foi dito anteriormente, isto é, que o padrão de RA na CINTI mascara os demais, visto que compromete, em maior grau, a perfusão do rim. Por outro lado, dos três casos com CINTI negativa e Bx positiva para RA, dois apresentavam rejeição de grau leve e um, de grau leve-moderado, provavelmente insuficiente para comprometer intensamente a perfusão do rim, razão para que a CINTI não tenha demonstrado padrão de RA.

Outro aspecto curioso dos resultados é que não se verificou NT-CSA nas lesões histopatológicas. Uma possível explicação seria o fato de que a nefrotoxicidade é rara antes do 2º mês pós-Tx, a menos que o paciente tenha níveis sanguíneos superiores a 200ng/ml¹⁰. Tal não parece ter sido o caso no presente estudo, já que deliberadamente mantivemos níveis superiores a estes nos primeiros meses pós-Tx. A explicação mais variável é que as lesões agudas de nefrotoxicidade são principalmente funcionais, com escassa repercussão estrutural, e conseqüentemente negativas na Bx. As lesões histopatológicas referidas como “outras” são uma miscelânea atribuída pelo patologista a lesões pré-existentes em rins obtidos de doadores cadáveres.

A valorização estatística desses achados foi feita pelo cálculo da sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN)¹¹. Na tabela 32.2, a sensibilidade de 0,89 significa que 89% dos pacientes com diagnóstico já conhecido de RA apresentaram CINTI com padrão de RA. Por outro lado, a especificidade de 0,75 significa que 75% de pacientes com outro diagnóstico, ou seja, sem RA conhecida, também não apresentaram RA na CINTI. Uma maneira alternativa de expressar esses resultados é através do número de falsos negativos (FN, 1-sensibilidade) e de falsos positivos (FP, 1-especificidade) que, no caso presente, correspondem a 11 e 25%,

respectivamente, mostrando que a CINTI tem boa sensibilidade mas apenas razoável especificidade.

O cálculo da sensibilidade e da especificidade tem importância na valorização técnica de um exame, como os exames laboratoriais e, nesse caso, da CINTI, no diagnóstico de RA. O valor **clínico** destes índices, contudo, é nulo, já que o pedido de CINTI implica em que o médico solicitante **não sabe** ainda o diagnóstico do paciente. Por esta razão, é importante calcular outros índices que sejam representativos desta outra situação. Na tabela 32.2, observa-se que o VPP é de 0,96, isto é, que 96% dos pacientes com RA na CINTI terão realmente RA na Bx. Por outro lado, o VPN é de 0,50, significando que 50% dos pacientes **sem** RA na CINTI mesmo assim poderão ter RA na Bx. Traduzindo estes números para a prática, conclui-se que uma CINTI positiva para RA quase fecha o diagnóstico, autorizando o clínico a “pulsar” o paciente; uma CINTI negativa para RA, contudo, não afasta o diagnóstico e, assim, obriga o clínico a proceder à Bx e, somente depois desta, tomar uma posição terapêutica. A literatura médica é pobre em publicações sobre este tema específico^{1,12} e, mais do que isso, omissa em relação aos valores preditivos mencionados acima, únicos que realmente interessam ao transplantador.

Tabela 32.2 – Avaliação estatística.

	Bx (+)	Bx (-)
CINTI (+)	a 26	b 1
CINTI (-)	c 3	d 3

(+) = Com rejeição

(S) = $a/a + c = 26/29 = 0,89$

(-) = Sem rejeição

(E) = $d/b + d = 3/4 = 0,75$

FN = Falsos negativos

(FN) = $1 - (S) = 1 - 0,89 = 0,11$

FP = Falsos positivos

(FP) = $1 - (E) = 1 - 0,75 = 0,25$

(VPP) = $a/a + b = 26/27 = 0,96$

(VPN) = $d/c + d = 3/6 = 0,50$

AGRADECIMENTOS

Aos Drs. Sérgio Fabiano V. Ferreira e Tatiana V. Carneiro pela ajuda na complicação dos dados e ao Dr. André S.D. Mendes pela organização informatizada do texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DELANEY V, LING BN, CAMPBELL WG, BURKE JE, FEKETE PS, O'BRIEN III DP, TAYLOR AT, WHELCHER JD: Comparison of fine-needle aspiration biopsy, doppler ultrasound and radionuclide scintigraphy in the diagnosis of acute allograft dysfunction in renal transplant recipients: sensitivity, specificity and cost analysis. *Nephron* 63:263-272, 1993.
2. CHAN GLC, HODGE EE, CHANG HHH: The use of routinely available clinical data in differentiating renal allograft rejection from ciclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* 48:1075-1077, 1989.
3. Van SAASE JLCM, van der WOUDE FJ, THOROGOOD J, HOLLANDER AAMJ, van ES LA, WEENING JJ, van BOCKER JH, BRUIJN JA: The relation between acute vascular and interstitial renal allograft rejection and subsequent chronic rejection. *Transplantation* 59:1280-1285, 1985.
4. NAST CC, COHEN AH: Pathology of kidney transplantation, in: *Handbook of Kidney Transplantation*, 2nd ed, edited by, G. Danovitch, Boston, Little Brown, 1996, pp 234-239.
5. DUNNILL MS: Histopathology of renal allograft rejection, in: *Kidney Transplantation: Principles and Practice*, 4th ed, edited by Morris PJ, Philadelphia, Saunders, 1994, pp 271.
6. PRESTON DF, LUKE RG: Radionuclide evaluation of renal transplants. *J Nucl Med* 20:1095-1097, 1979.
7. BRITTON KE, MAISEY MN, HILSON AT: Renal radionuclide studies, in: *Clinical Nuclear Medicine*, 2nd ed, edited by Masey MN, Britton KE, Gliday DL, Philadelphia, Lippincot, 1991, pp 91.
8. DUBOVSKY EV, RUSSEL CD, ERBAS B: Radionuclide evaluation of renal transplants. *Semin Nucl Med* 25:49-59, 1995.
9. DIETHELM AG, DUBOVSKI EV, WHELCHER JD, HARTLEY MW, TAUXE WN: Diagnosis of impaired renal function after kidney transplantation using renal scintigraphy, renal plasma flow and urinary excretion of hippurate. *Ann Surg* 191:604-616, 1980.
10. FLECHNER SM, van BUREN CK, KERMAN RH: The nephrotoxicity of ciclosporine in renal transplant recipients (abstract). *Transplant Proc* 15(4 Suppl 1-2):2699, 1983.
11. KASISKE BL, KEANE WF: Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis and renal biopsy, in: *The Kidney*, 5th ed, edited by Brenner BM, Philadelphia, Saunders, 1996, pp 1138-1139.
12. KIM EE, PJURA G, LOWRY P, VERANI R, SANDLER C, FLECHNER S, KAHAN B: Ciclosporine-A nephrotoxicity and acute cellular rejection in renal transplant recipients: correlation between radionuclide and histologic findings. *Radiology* 159:443-446, 1986.

REATIVIDADE CONTRA PAINEL DE LINFÓCITOS EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE RENAL

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Sônia Leite da Silva

Henry de Holanda Campos



SISTEMA HLA E TRANSPLANTES

Desde a sua descoberta em 1958, o complexo principal de histocompatibilidade (CPH) do homem, sistema HLA (Human Leukocyte Antigens), é considerado um potente marcador de sobrevivência dos transplantes (TX), apresentando até hoje um papel de destaque entre os sistemas biológicos envolvidos nos processos de rejeição. Os genes do CPH, localizados no braço curto do cromossomo 6, codificam antígenos ou moléculas ditas de classe I (HLA A, B e C) e de classe II (DR, DQ e DP). Estas moléculas são altamente polimórficas e podem ser encontradas em praticamente todas as células do organismo, funcionando assim como aloantígenos^{1,2}. Desta forma, é comum observarmos pacientes candidatos a TX que apresentam aloanticorpos anti-HLA pré-formados contra estes aloantígenos. O que se observa na prática é que, quanto maior o grau de sensibilização aos aloantígenos do sistema HLA, menores são as chances de transplante, daí porque indivíduos hipersensibilizados são obrigados a permanecer longos anos nas filas de espera, aguardando um doador imunologicamente compatível. A avaliação imunológica do candidato a TX, proporcionada pelo estudo da reatividade contra painel de linfócitos, é de extrema importância, influenciando de modo decisivo a sobrevivência do órgão transplantado.

Abordaremos inicialmente alguns conceitos sobre as moléculas HLA, os mecanismos de aloimunização a estas moléculas e os produtos desta aloimunização – os aloanticorpos anti-HLA. Estes conceitos são importantes para compreensão e

caracterização dos aloanticorpos anti-HLA através das provas cruzadas e da reatividade contra painel de linfócitos.

MOLÉCULAS DO SISTEMA HLA

As principais moléculas de histocompatibilidade no homem, antígenos de classe I e antígenos de classe II, são glicoproteínas altamente polimórficas que diferem entre si quanto à distribuição em tecidos e funções.

Enquanto as moléculas de classe I (HLA A, B e C) estão presentes na superfície de todas as células nucleadas do organismo, as moléculas de classe II (HLA DR, DQ e DP) têm uma distribuição mais restrita. As moléculas de classe II estão presentes na superfície de células que participam diretamente da resposta imune, tais como macrófagos, monócitos, células dendríticas, células de Langerhans, linfócitos B e linfócitos T ativados. Os linfócitos T em repouso, assim como as plaquetas, só apresentam antígenos de classe I^{1,3}.

Tanto as moléculas de classe I quanto as de classe II participam da resposta imune como apresentadoras de peptídeos ao receptor de linfócitos T. De modo geral, as moléculas de classe I apresentam peptídeos de origem endógena aos linfócitos T citotóxicos (CD8+), enquanto as moléculas de classe II apresentam peptídeos de origem exógena aos linfócitos T auxiliares (CD4+). Neste processo de reconhecimento dos aloantígenos, os linfócitos que participam desta resposta podem fazê-lo segundo o modelo clássico, no

qual o antígeno do TX é processado e apresentado juntamente com o "self" por uma célula apresentadora de antígeno. Outra possibilidade é que os linfócitos auxiliares e citotóxicos reconheçam diretamente o aloantígeno no órgão transplantado. Dependendo da intensidade da resposta, o enxerto pode ser rejeitado por mecanismos celulares e/ou humorais⁴⁻⁷.

ANTICORPOS ANTI-HLA

Os anticorpos anti-HLA são, na maioria das vezes, aloanticorpos que podem ser produzidos quando o sistema imune se depara com aloantígenos do sistema HLA. Esta aloimunização pode ocorrer em circunstâncias normais, como na gestação, e em situações artificiais, como nas transfusões sanguíneas e nos transplantes. Frequentemente observa-se uma combinação destes fatores, mas o transplante prévio é considerado a fonte mais importante de sensibilização, seguida da gravidez e transfusão⁸. Assim, os anticorpos anti-HLA podem ser detectados principalmente em três categorias de indivíduos: mulheres grávidas, politransfundidos e pacientes candidatos a retransplantes.

A gravidez é considerada uma situação fisiológica na qual um aloenxerto, o feto, é tolerado. O feto é geneticamente diferente de sua mãe, porque a metade de seu genoma é de origem paterna. Durante a gravidez, a mãe poderá ser imunizada contra os aloantígenos HLA do feto, herdados do pai, que são distintos do seu.

Em nosso serviço analisamos amostras de soros provenientes de 210 puérperas, obtidas 72 horas após o parto, com o intuito de verificar sua sensibilização aos antígenos do sistema HLA. Observamos uma relação significativa entre o número de gestações e a presença de anticorpos anti-HLA. Com a primeira gravidez, 15% das mulheres estavam sensibilizadas, com a segunda, 20% e com a terceira e outras seguintes, 33%⁹. Esta informação é relevante quando pacientes do sexo feminino estão sendo avaliadas para TX, especialmente quando o doador trata-se de filhos. Citamos como exemplo, a paciente MCT (HLA A1, A28, B50, BY) que se preparava para receber o rim de seu filho (HLA A1, A30, B35, B50) e teve seu TX contra-indicado. A paciente apresentou inicialmente uma prova cruzada positiva com os linfócitos totais do filho. A prova cruzada foi repetida, objetivando determinar o anticorpo responsável por esta positividade, antes de contra-indicarmos oficialmente o TX. Utilizamos linfócitos T e B separados, soro não-absorvido e absorvido com "pool" de plaquetas e soro tratado e não-tratado com ditiotreitol (DTT). Os resultados

mostraram que a paciente apresentava anticorpos anti-HLA de classe I de natureza IgG, confirmando assim a contra-indicação do TX. Paralelamente, analisamos a reatividade do soro da paciente diante de um painel de linfócitos, constituído de 40 indivíduos fenotipados, para verificar a especificidade do anticorpo em questão. Observamos que tratava-se de um anticorpo dirigido contra o antígeno HLA B35 presente nas células do filho, sendo provável que este anticorpo seja decorrente da gestação.

Propper et al., em 1991, analisando soros de múltiplas altamente sensibilizadas, mostraram que todos os soros continham aloanticorpos que reagiam com mais de 70% das células de um painel de linfócitos, provenientes de 24 doadores de sangue, e que estes anticorpos reativos contra o painel eram responsáveis por rejeições hiperagudas dos aloenxertos. Estes anticorpos representam uma resposta humoral secundária contra aloantígenos presentes nas transfusões de doadores que partilhavam os mesmos antígenos do marido, herdados pelo filho¹⁰.

As transfusões sanguíneas, utilizadas na correção da anemia decorrente da insuficiência renal crônica, são realizadas em caráter de incompatibilidade HLA. Como os antígenos HLA imunizantes variam a cada transfusão, transfusões repetidas podem imunizar um paciente tornando-o hipersensibilizado e impossibilitando, na maioria dos casos, a realização do TX deste grupo de pacientes¹¹. Analisamos 508 amostras de soros provenientes de 158 pacientes candidatos a TX e observamos que 43% deles apresentavam anticorpos anti-HLA, sendo que os anticorpos eram mais frequentes nas mulheres e nos pacientes que receberam maior número de transfusões¹². Em um estudo realizado por Iwaki e Terasaki, em 1986, os autores mostraram que aproximadamente 15% dos homens e 40% das mulheres eram sensibilizados pelas transfusões. A maior sensibilização observada nas mulheres devia-se ao efeito aditivo das gestações prévias¹³. Kreisler et al., em 1988, após análise do fenótipo de 423 pacientes em protocolos de transfusão, sugeriram que indivíduos fenotipados como HLA DR2 seriam mais facilmente sensibilizados por transfusões e que a presença daquele fenótipo constituiria um fator de risco adicional para a sensibilização pelas transfusões¹⁴.

Atualmente, com a adoção de uma política transfusional restrita e ampla utilização de eritropoetina humana recombinante, tem diminuído consideravelmente a imunização contra os antígenos HLA secundária a transfusão. Grimm et al., em 1990, analisando os efeitos da utilização da eritropoetina humana recombinante sobre a sen-

sibilização aos antígenos do sistema HLA, mostram que a utilização desta terapêutica em pacientes altamente sensibilizados pode levar à diminuição da sensibilização, encurtando o tempo de espera destes pacientes para a realização do TX e melhorando o tempo de sobrevida do órgão transplantado¹⁵. Em nossa experiência, a interrupção de estímulos repetidos através da transfusão proporciona redução significativa da reatividade contra painel em pacientes sensibilizados^{16,17}.

Os pacientes candidatos a retransplante fazem parte de um grupo que começa a aparecer com maior frequência nas listas de espera para TX. Suberbielle et al., em 1996, observaram que 69% dos pacientes que perderam o primeiro enxerto desenvolveram anticorpos anti-HLA contra os antígenos do doador¹⁸. Resultados semelhantes foram demonstrados por Martins et al., em 1987, onde 67% dos pacientes que formaram anticorpos perderam o enxerto¹⁹. Verificou-se então que anticorpos produzidos após episódios de rejeição estão associados com pobre sobrevida do enxerto, sendo detectados, na maioria das vezes, somente após a nefrectomia do rim transplantado.

Os aloanticorpos anti-HLA são frequentemente de natureza IgG, podendo ser dirigidos contra os antígenos de classe I e/ou classe II. Quando presentes, estes anticorpos podem se fixar na superfície das células do enxerto e provocar a fixação do complemento com conseqüente lise celular²⁰.

Nos anos 70, verificou-se que nem todos os anticorpos anti-HLA eram deletérios aos TX. Ettlinger et al., em 1976, bem como Taylor et al., em 1987, realizaram transplantes com sucesso em indivíduos que apresentaram uma prova cruzada positiva, devido à presença de aloanticorpos que reagiam com os linfócitos B, mas não com os linfócitos T, do doador^{21,22}. Outros autores verificaram, na mesma época, que a presença de auto-anticorpos poderia determinar a positividade da prova cruzada, sem, no entanto, exercer efeito deletério sobre o TX^{23,24}.

A partir destes primeiros relatos, muitos outros estudos foram publicados, mostrando resultados controversos quanto ao significado de anticorpos dirigidos contra as células B²⁵⁻²⁸. Outro aspecto polêmico é quanto à presença de anticorpos apenas em soro histórico. Os TXs com prova cruzada positiva em soro histórico e negativa em soro atual, inicialmente reportados por Cardella et al., em 1982, são objeto de ampla discussão²⁹.

Em parte, as inúmeras controvérsias encontradas na literatura advêm do fato que, na maioria dos estudos, não foi determinada a verdadeira especificidade dos anticorpos (anticorpos anti-classe I, anticlasse II, auto-anticorpos anti-HLA),

responsáveis pelas provas cruzadas positivas bem como a natureza da imunoglobulina (IgG e/ou IgM) também não foi definida.

Atualmente é consenso geral contra-indicar o TX somente nos casos em que os pacientes apresentem anticorpos pré-formados, de natureza IgG, que reajam contra os antígenos de classe I do doador. Até o presente momento, ainda não existem na literatura dados convincentes sobre a influência dos anticorpos anti-HLA contra antígenos de classe II. A maioria das equipes de transplante não contra-indica o TX devido a presença de tais anticorpos. Embora não constituam contra-indicação absoluta para a realização do TX, anticorpos anti-HLA de classe II parecem exercer efeito nocivo nas situações de retransplante, especialmente em receptores hipersensibilizados³⁰⁻³⁴.

ANTICORPOS ANTI-HLA E PROVA CRUZADA

É de Terasaki et al., em 1965, o primeiro relato de uma possível associação entre a presença de alo-anticorpos e rejeição hiperaguda³⁵. Relatos semelhantes surgiram na literatura³⁶⁻³⁷ e, a partir de então, a prova cruzada passou a fazer parte da rotina dos exames pré-TX. Nos anos 60, uma prova cruzada pela presença de anticorpos pré-formados era considerada uma contra-indicação absoluta para o TX. Como conseqüência, houve uma diminuição significativa na incidência de rejeições hiperagudas, mas em contrapartida, esta conduta impediu que um grande número de pacientes sensibilizados fossem transplantados. Como já discutido anteriormente, nem todos os anticorpos anti-HLA são deletérios para os TX.

Apesar da diminuição significativa de rejeições hiperagudas, a rejeição aguda irreversível continua sendo, até o presente momento, a principal causa de perda precoce do enxerto. Lucas et al. e Stewart et al., em 1970, foram os primeiros a questionar a sensibilidade da prova cruzada, sugerindo que baixos títulos de anticorpos, não detectados pela técnica clássica, poderiam ser responsáveis por estas perdas precoces³⁸⁻³⁹.

A técnica clássica descrita por Terasaki e McClelland, em 1964 (microlinfocitotoxicidade complemento-dependente), consiste na incubação do soro do receptor com linfócitos totais do sangue periférico do doador, em presença de complemento de coelho, à temperatura ambiente. O tempo de incubação da 1ª fase é de 30min e, após a adição do complemento, de 60min. Em seguida, um corante vital é adicionado, eosina e/ou azul tripan, para se determinar, com a ajuda de um microscópio de contraste de fase, o percentual de células que sofreram lise celular. Uma prova cru-

zada é considerada positiva quando se observa mais de 15 a 20% de células mortas⁴⁰. A principal vantagem desta técnica reside na sua simplicidade e rapidez, mas ela está longe de reproduzir a reação antígeno-anticorpo *in vivo*, devido à sua baixa sensibilidade e especificidade. Entre as desvantagens citadas, ressalta-se que, para se obter um resultado positivo com esta técnica, é necessário que os anticorpos apresentem um título elevado. Além disso, ela não determina a natureza do anticorpo (IgG e/ou IgM) em questão, já que os soros não são tratados com ditiotreitól (DTT), nem determina a sua verdadeira especificidade (anticorpos anticlasse I e/ou anticlasse II), uma vez que são utilizados linfócitos totais.

Em decorrência destes fatos, nos últimos anos, modificações foram acrescentadas à técnica clássica de Terasaki, objetivando torná-la mais sensível e específica e, desta forma, capaz de detectar baixos níveis de anticorpos anti-HLA, além de determinar sua especificidade e natureza⁴¹⁻⁴⁵. A saber:

- a) **Extensão do tempo de incubação** – devido ao pequeno tempo de incubação da técnica clássica, foi acrescentada à mesma um tempo de incubação mais longo. A primeira fase de incubação (células/soro) passou para 60min e a segunda fase, após a adição do complemento, passou para 120min.
- b) **Inclusão de uma lavagem antes da adição do complemento (técnica de Amos modificada)** – a lavagem promove a remoção de complexos imunes e de agregados de imunoglobulinas que podem interferir na sensibilidade da reação. Anticorpos de natureza IgM provavelmente não são detectados por esta técnica, pois têm uma baixa afinidade/avidez quando comparados com as IgG, que não são retiradas da superfície celular durante o processo de lavagem.
- c) **Incubação a 4°C e 22° e/ou 37°C** – a incubação a 4°C permite a identificação de anticorpos frios, freqüentemente de natureza IgM, e a incubação a 22° e/ou 37°C, a identificação de anticorpos quentes, na maioria das vezes de natureza IgG.
- d) **Adição de antiglobulina humana (AGH)** – como a AGH é um anticorpo de origem animal, específico contra a imunoglobulina humana, permite a detecção de baixos níveis de anticorpos, pois aumenta a densidade do anticorpo na superfície da célula-alvo. Após a 1ª fase de incubação, célula-soro, realiza-se duas lavagens com solução salina tamponada com fosfato (PBS). Em seguida, adiciona-se AGH e incu-

ba-se por 2min. Durante esta fase, a AGH fixar-se-á ao pequeno número de anticorpos aderidos à superfície da célula-alvo. Como consequência, a densidade do anticorpo é aumentada, tornando possível a ativação do complemento e a lise celular.

- e) **Uso do ditiotreitól (DTT)** – o DTT desnatura as IgM, tornando-as incapazes de ativar complemento, sem interferir na função das IgG, permitindo assim a distinção entre estas duas classes de imunoglobulinas. Esta metodologia é importante, pois, como já foi mencionado anteriormente, os anticorpos anti-HLA são, na maioria das vezes, de natureza IgG, enquanto os anticorpos não-HLA e/ou auto-anticorpos são de natureza IgM. A prova cruzada é realizada em paralelo, ou seja, um teste utilizando soro tratado e não-tratado com DTT. Uma negatificação dos testes utilizando os soros tratados permite concluir que a reação é devida a anticorpos de natureza IgM.
- f) **Utilização de células T purificadas** – esta técnica permite a exclusão de anticorpos dirigidos contra os antígenos de classe II, já que estes antígenos não estão presentes na superfície dos linfócitos T em repouso e, no caso de um teste positivo, pode-se concluir que os anticorpos são específicos contra os antígenos de classe I. Esta técnica é reforçada pela adição de AGH, que necessita da utilização de células T purificadas, pois os linfócitos B apresentam imunoglobulinas de superfície que provocam resultados falso-positivos.
- g) **Utilização de células B purificadas** – esta técnica permite a confirmação de anticorpos anticlasse II. Como as células B apresentam tanto antígenos de classe I quanto antígenos de classe II, uma especial atenção deve ser acrescentada no momento da interpretação dos resultados. Um mecanismo utilizado para facilitar a interpretação é o uso de absorção do soro com “pool” de plaquetas. Como as plaquetas só apresentam antígenos de classe I, anticorpos anticlasse I são eliminados do soro após a absorção dos mesmos com plaquetas, permanecendo os anticorpos anticlasse II. Assim, se a prova cruzada com células B purificadas permanecer positiva após a absorção do soro, pode-se confirmar a presença de anticorpos anticlasse II.
- h) **Autoprova cruzada** – nesta técnica, o soro do paciente é colocado para reagir com as suas próprias células, objetivando a identificação de auto-anticorpos. Os resultados desta prova cruzada são reforçados com o uso do DTT e

incubação a 4°C, já que os auto-anticorpos são freqüentemente de natureza IgM, reagindo melhor nesta temperatura.

i) **Citometria de fluxo** – nesta técnica, após a incubação do soro do receptor com as células do doador, adiciona-se uma antiimunoglobulina humana marcada com fluorocromo. Caso existam anticorpos fixados na superfície celular, a antiimunoglobulina marcada se fixará sobre estes anticorpos. Assim, quando esta célula marcada com o fluorocromo passar através de um feixe de raios laser, emitirá sinais ópticos e, em seguida, eletrônicos, que serão captados pelo citômetro de fluxo. Desta forma, o aparelho analisará as células em função do seu tamanho e da fluorescência emitida, que é diretamente dependente da quantidade de anticorpos fixados sobre a superfície celular. Os resultados são analisados sob forma de histogramas de freqüência, que expressam a percentagem de células marcadas com o fluorocromo.

Realizamos um estudo comparativo utilizando a técnica clássica (LCTXM), antiglobulina humana (AGHXM) e citometria de fluxo (FCXM) em 120 pacientes candidatos a TX. Observamos que a FCXM era mais sensível que AGHXM e LCTXM e que a AGHXM era mais sensível que a LCTXM. Em relação às provas cruzadas realizadas com soros de pacientes transplantados, observamos um paralelismo perfeito entre os resultados obtidos com a AGHXM e a FCXM, reforçando os dados da literatura, que mostram que nem todos os anticorpos detectados pela FCXM têm importância clínica, e sugerindo que a AGHXM pode ser satisfatoriamente usada nos laboratórios que não disponham do citômetro de fluxo⁴⁶. Entretanto, alguns autores têm sugerido que os baixos níveis de anticorpos detectados pela citometria de fluxo estão associados com episódios de rejeição, principalmente em pacientes candidatos a retransplante^{33,45}.

ANTICORPOS ANTI-HLA E PRA – “PANEL REACTIVE ANTIBODIES”

É de fundamental importância no preparo de um paciente para TX a avaliação do grau de pré-sensibilização do potencial receptor. Isto é feito através do estudo da reatividade contra painel de linfócitos (PRA). Este é o primeiro teste imunológico a que deve ser submetido o paciente que reúne condições clínicas para TX, tão logo inicie seu tratamento dialítico.

Em nosso serviço, realizamos PRA de acordo com o seguinte protocolo: a primeira amostra de soro do paciente é colhida no início do tratamen-

to dialítico e amostras subsequentes a cada três meses. Uma amostra de soro é colhida sistematicamente entre 10 a 15 dias após cada transfusão recebida. Após a realização do transplante, uma amostra de soro é colhida durante o(s) episódio(s) de rejeição e, naqueles que perderam o enxerto, amostras são colhidas a intervalos regulares após a nefrectomia. Os soros assim obtidos são armazenados a -20°C para posterior realização do PRA. Em seguida, são descongelados e uma alíquota de cada soro é retirada para tratamento com DTT. Os soros tratados e não-tratados com DTT são colocados em 50 microplacas de Terasaki, ocupando cada soro a mesma posição em cada uma das microplacas. As placas contendo os soros distribuídos são congeladas e utilizadas à medida que se prepara as células do doador do painel de linfócitos, sendo este formado por cerca de 40 indivíduos fenotipados e selecionados de modo a representar as diversas especificidades dos antígenos HLA dos *loci* A e B. Os linfócitos totais de cada doador do painel são colocados numa placa individual, incubada por 60min à temperatura ambiente. Em seguida, coloca-se o complemento e incuba-se por 120min. Após este período, acrescenta-se eosina e, após 5min, adiciona-se formol (pH = 7,2). As placas são guardadas a 4°C e a leitura é feita no dia seguinte, em microscópio de contraste de fase. Quando todas as células do painel são utilizadas, os resultados são analisados individualmente e pode-se então avaliar o grau de sensibilização alogênica do paciente (%PRA), determinar a especificidade do aloanticorpo e definir a classe da imunoglobulina em questão (IgG e/ou IgM). Com base no PRA, classifica-se o paciente em respondedor (PRA-positivo), e não-respondedor (PRA-negativo).

A realização sistemática do PRA permite evidenciar flutuações no aparecimento dos anticorpos anti-HLA, como demonstramos em três estudos consecutivos. Em 947 amostras de soros provenientes de 244 pacientes, observamos que 51% deles eram respondedores, apresentando graus variáveis de sensibilização. Em 2% dos casos, os anticorpos desapareceram após análise de amostras de soros subsequentes e, em 11,5% dos casos, sua detecção foi intermitente⁴⁷. Em um segundo estudo, utilizamos 720 amostras de soros provenientes de 520 pacientes. Neste estudo, os soros foram tratados com DTT e os resultados foram analisados em relação a soros tratados e não-tratados com DTT. Observamos quatro padrões de reatividade contra PRA: negativos, 67,6%; positivos, 24,6%; reatividade do soro reduzida ou negativa após tratamento com DTT, 6,2%; aumento

da reatividade do PRA quando tratado com DTT, 1,5%. Dos 228 (31,7%) soros reativos, em 80,7% identificamos anticorpos da classe IgG, 9,2% da classe IgM e 10,1% associação IgG + IgM (dados não publicados).

Acreditamos que a atividade citotóxica possa ser inibida por anticorpos antiidiotipo da classe IgM, como sugerido por Urlacher et al., em 1990⁴⁸. O soro contendo este anticorpo, uma vez tratado com DTT, revelaria a imunoglobulina presente, o que explicaria o aumento do PRA após uso de DTT num pequeno número de nossos pacientes.

Com o objetivo de elucidar o papel da atividade antiidiotípica na cinética do anticorpo anti-HLA, analisamos soros de 15 pacientes que apresentavam PRA com soro histórico positivo e atual negativo. Em 46,6% dos casos, podemos atribuir a redução do PRA à presença de anticorpos antiidiotipo⁴⁹.

Nosso conjunto de resultados mostra que a detecção do anticorpo pode não ser constante, o que não indica ausência de imunização. Estas flutuações observadas nos níveis de anticorpos podem ser devidas a fenômenos de imunização policlonais, decorrentes de reações cruzadas que possam ocorrer entre epítomos virais e/ou bacterianos com determinados antígenos HLA⁵⁰. Como citado acima, a redução do PRA pode também ser mediada pelo aparecimento de anticorpos antiidiotipo, circunstância em que estaria favorecida a realização de TX em indivíduos que apresentem uma prova cruzada positiva com soro histórico e negativa com soro atual⁴⁸⁻⁵¹.

O PRA, ao contrário das provas cruzadas que utilizam unicamente as células do doador em potencial, necessita, para a sua realização, de cerca de 30 a 60 células provenientes de indivíduos diferentes. Estes componentes do painel de linfócitos são previamente fenotipados para os antígenos do sistema HLA e selecionados de acordo com a frequência genética da população. Esta seleção deve ser criteriosa, já que a ausência de um determinado antígeno, freqüente na região, pode determinar um PRA falso-negativo, o que explicaria a possibilidade de encontrarmos prova cruzada positiva em indivíduos com PRA negativo. Por exemplo, caso o painel não apresente o antígeno HLA A1, observado em 14,9% da nossa população, e o paciente possua um aloanticorpo contra este antígeno, o PRA será negativo, enquanto a prova cruzada com o doador que apresente o antígeno HLA A1 será positiva. De modo ideal, todas as especificidades HLA devem estar representadas no painel de linfócitos. Em caso de

ausência de antígenos no painel, mesmo que raros na população, esta informação deverá ser considerada na análise dos resultados.

Determinadas moléculas HLA encontram-se associadas em uma dada população com maior freqüência do que seria esperado pela distribuição ao acaso. Este fenômeno de associação, conhecido como desequilíbrio de ligação, pode ocorrer em decorrência da proximidade genética observada entre os *loci* HLA e através de mecanismos biológicos ainda não conhecidos. Por exemplo, indivíduos que apresentam células que expressam HLA A1 expressam, na maioria das vezes, o HLA B8. Assim, para uma melhor definição da verdadeira especificidade do anticorpo reativo contra PRA, é necessário que o painel de linfócitos apresente, além de indivíduos portadores da associação HLA A1/B8, indivíduos que apresentem HLA A1 ou HLA B8 separadamente⁵².

Também devem ser consideradas a técnica e a população de células que serão utilizadas na realização do PRA, já que um PRA com linfócitos totais utilizando uma técnica pouco sensível, não fornece um resultado que retrate a verdadeira aloimunização do paciente. Segundo Neumann, um terço dos pacientes com PRA inferior a 10% aumentam significativamente a reatividade, quando utilizada a técnica de microlinfocitotoxicidade sensibilizada com antiglobulina humana⁵⁰.

Recentemente, um teste imunoenzimático em fase sólida (PRA-STAT) foi desenvolvido como método alternativo, para detecção de anticorpos anti-HLA de classe I de natureza IgG. Um estudo multicêntrico mostrou que o PRA-STAT apresenta uma sensibilidade de 93% e especificidade de 94%, sendo capaz de assinalar a presença de anticorpos não detectados pela técnica de microlinfocitotoxicidade⁵³. Resta saber a importância clínica destes anticorpos na evolução do enxerto.

Como já discutido anteriormente, transfusão, gravidez e transplantes anteriores são responsáveis pela aloimunização do paciente com consequente produção de aloanticorpos anti-HLA. A presença dos aloanticorpos pode estar relacionada com a magnitude da expansão clonal observada em um dado paciente, pois sabe-se que a capacidade de resposta a um determinado estímulo antigênico varia de indivíduo para indivíduo. Anticorpos anti-HLA podem ser desenvolvidos em indivíduos com expansão clonal mínima e/ou significativa, mas o impacto clínico da presença dos mesmos, em indivíduos com expansão clonal mínima, pode ser diferente daquele observado em indivíduos com expansão clonal significativa. Como a expansão clonal não pode ser medida diretamente, a realização do PRA pode fornecer

dados importantes sobre a produção de anticorpos após um determinado estímulo antigênico. De acordo com as observações obtidas após análise dos resultados do PRA, Scornik et al., em 1992, propuseram que a expansão clonal e a aloimunização podem ser desenvolvidas em cinco fases⁵⁴:

- a) **Fase I – expansão clonal mínima:** esta fase é observada em indivíduos que receberam de 1 a 10 transfusões, sendo caracterizada por ausência de anticorpos.
- b) **Fase II – expansão clonal mínima com anticorpo:** difere da Fase I apenas pelo encontro de anticorpos. Nesta fase, a resposta imune com produção de anticorpos pode ser transitória, podendo ser o anticorpo de natureza IgM e/ou IgG.
- c) **Fase III – expansão clonal significativa:** ocorre em pacientes que receberam múltiplas transfusões, que tiveram gravidez e/ou realizaram transplantes anteriores. Nesta fase, os anticorpos estão em baixos títulos, são de natureza IgG e somente são detectados se forem utilizadas técnicas mais sensíveis (por exemplo, uso de antiglobulina humana).
- d) **Fase IV – expansão clonal significativa com anticorpos:** ocorre no mesmo grupo de pacientes da fase anterior, sendo que os anticorpos nesta fase estão presentes em altos títulos e são de natureza IgG, sendo, desta forma, facilmente detectados por técnicas pouco sensíveis. Apesar do alto título encontrado nesta fase, os anticorpos não são detectados após um certo tempo se novos estímulos alogênicos não forem recebidos.
- e) **Fase V – expansão clonal com anticorpos persistentes:** estão incluídos nesta fase pacientes altamente sensibilizados que apresentam anticorpos de natureza IgG, que reagem com o PRA de maneira permanente, mesmo que não ocorram estímulos antigênicos posteriores.

A compreensão e interpretação destas fases, proporcionada pela realização sistemática do PRA e pela utilização de provas cruzadas mais sensíveis, podem contribuir para o êxito do TX, uma opção terapêutica, às vezes a única, para a maioria dos pacientes com insuficiência renal crônica.

Pacientes hipersensibilizados, ou seja, com PRA superior a 70%, são dificilmente transplantados, pois quanto maior o grau de sensibilização, maior será a probabilidade de apresentar provas cruzadas positivas, o que inviabiliza a realização do TX. Na França, 33% dos pacientes inscritos na lista de espera são hipersensibilizados e somente 9,5% do número total de transplantes são realizados nesta população de pacientes⁵⁵.

Em razão da dificuldade de definir a especificidade do anticorpo responsável pelo alto PRA no soro puro, realizamos um estudo onde analisamos soros diluídos de 12 pacientes hipersensibilizados⁵⁶. Os soros foram diluídos nas proporções de 1:2 até 1:32 e tratados com DTT. Os resultados foram inicialmente analisados utilizando cada diluição separadamente e, posteriormente, no conjunto das diluições para melhor identificarmos o(s) anticorpo(s) dirigido(s) contra antígenos públicos e/ou privados, responsáveis pela alta sensibilização do paciente. Observamos que, em sete pacientes (58%), foi possível, a partir de diluições seriadas, definir uma provável especificidade do anticorpo não evidenciada no soro puro, provavelmente graças à eliminação dos anticorpos de reações cruzadas responsáveis, na maioria dos casos, pela elevação do PRA. Quando comparamos estes resultados com os resultados retrospectivos de provas cruzadas dos 12 pacientes com um ou mais doadores em potencial, observamos que, em cinco casos, o conhecimento das especificidades dos anticorpos poderia, no momento da seleção dos pacientes candidatos a um TX, ter eliminado previamente o receptor que apresentasse o anticorpo dirigido para o(s) antígeno(s) presente(s) no doador. Evita-se assim a realização de provas cruzadas que terão resultados positivos e, conseqüentemente, economizamos tempo e material, como por exemplo soro dos pacientes, que pode ser consumido com a realização de provas cruzadas freqüentes. Ao mesmo tempo, a identificação da verdadeira especificidade do anticorpo traz segurança no momento de decidir a realização do TX de um paciente hipersensibilizado. Citamos, como exemplo, a paciente E.M.I. (HLA A3, AX, B35, B57), que apresentava um PRA superior a 90% e foi transplantada com rim de doador cadáver (HLA A1, A23, B35, B57), com base na compatibilidade HLA e no resultado da prova cruzada. Após o estudo do seu PRA com soros diluídos, observamos que a paciente apresentava anticorpos dirigidos contra as especificidades HLA A2, B7 e B27, não-presentes no doador, o que justificaria a negatividade da prova cruzada.

Em conclusão, a realização do PRA fornece dados importantes e valiosos sobre as condições imunológicas dos pacientes candidatos a TX, auxilia na interpretação dos resultados das provas cruzadas e na escolha do melhor pareamento doador-receptor. Dessa forma, o estudo do PRA, além de valor preditivo para o resultado da prova cruzada, é imprescindível para identificação dos soros que serão utilizados nas provas cruzadas, contribuindo para maior segurança na realização dos transplantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SCHWARTZ BD: The HLA complex and disease susceptibility, in: *Immunology*, edited by Michigan, Upjohn Company, 1991; pp 22-43.
2. KRENSKY A, WEISS A, CRABTREE G, DAVIS MM, PARHAM P: T-lymphocyte-antigen interactions in transplant rejection. *N Engl J Med* 322(8):510-517, 1990.
3. ASSIM: Complex majeur d'histocompatibilité (CMH) de l'homme: le système HLA, in: *Immunologie Générale*, edited by ASSIM, Paris (Association des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue Française), Mc Graw-Hill Publishing Company, 1991; pp 91-108.
4. THORSBY E: The HLA molecules: function and role in allorecognition. *Transplant Proc* 26(3):1699-1701, 1994.
5. COLOMBANI J: Changing the name of the major histocompatibility complex. *Res Immunol* 143:411-417, 1992.
6. COLOMBANI J: Mécanismes moléculaires de présentation de l'antigène par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. *Bull Inst Pasteur*, 89:109-132, 1991.
7. SAYEGH MH, WATSCHINGER B, CARPENTER CB: Mechanisms of T cell recognition of alloantigen. *Transplantation* 57(9):1295-1302, 1994.
8. TAUBE D: Immunoabsorption in the sensitized transplant recipient. *Kidney Int* 38:350-358, 1990.
9. RIBEIRO DA SILVA SF: Anticorpos anti-HLA. Influência do número de gestações na produção de anticorpos anti-HLA. Fortaleza, 1987 (Monografia do Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal do Ceará).
10. PROPPER DJ, LEHENY WA, URBANIAK SJ, CATTO GR, MacLEOD AM: Lymphocytotoxins in sera from highly sensitized multiparous dialysis patients: antibody class, relationship with the HLA and with paternal antigens. *Clin Sci* 80(2):87-93, 1991.
11. SCORNIK JC, IRELAND JE, HOWARD RJ, PFAFF WW: Assessment of the risk for broad sensitization by blood transfusions. *Transplantation* 37(3):249-253, 1984.
12. RIBEIRO DA SILVA SF, CAVALCANTE MC, CHAVES VIEIRA ML, EVANGELISTA Jr JB, DEMORAES CAMPOS WMA, BARRETO MARQUES R, CAMPOS HH: Reatividade contra painel de linfócitos (PRA) em candidatos a transplante renal. Apresentado no IV Congresso Brasileiro de Nefrologia, Florianópolis, Santa Catarina, 1988.
13. IWAKI Y, TERASAKI PI: Sensitization effect, in *Clinical Transplants*, edited by Terasaki PI, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1986; pp 257-265.
14. KREISLER JM, REMENTERIA MC, DE PABLO R, MORENO ME: HLA-DR2, a marker for class I antigen sensitization. *Transplantation* 45(6):1071-1074, 1988.
15. GRIMM PC, SINAI-TRIEMAN L, SEKIYA NM, ROBERTSON LS, ROBINSON BJ, FINE RN, ETTINGER RB: Effects of recombinant human erythropoietin on HLA sensitization and cell mediated immunity. *Kidney Int* 38(1):12-18, 1990.
16. RIBEIRO DA SILVA SF, CAVALCANTE MC, MEIRELES ARRUDA DM, CHAVES VIEIRA ML, CARNEIRO JERONIMO AL, EVANGELISTA Jr JB, CAMPOS HH, BARRETO MARQUES R: Estudo da reatividade contra painel de linfócitos em candidatas a transplante renal após uso de eritropoetina recombinante humana. Apresentado no XV Congresso Brasileiro de Nefrologia, Recife, Pernambuco, 1990.
17. SANTOS MM, RIBEIRO DA SILVA SF, CAVALCANTE MC, MEIRELES ARRUDA DM, CHAVES VIEIRA ML, CARNEIRO JERONIMO AL, EVANGELISTA Jr JB, CAMPOS HH, BARRETO MARQUES R: Estudo da reatividade contra painel de linfócitos em pacientes em diálise crônica em uso de rHu-EPO. Apresentado no VIII Congresso Latino-Americano de Nefrologia, Quito, Equador, 1991.
18. SUBERBIELLE C, LEGENDRE C, CHKOFF N, MEUNIER D, KREIS H, CHARRON D, RAFFOUX C: Anti-HLA sensitization after renal transplant excision: a retrospective study in 84 patients. *Transplant Proc* 28(5):2814, 1996.
19. MARTINS S, DYER PA, MALLICK NP, GOKAL R, HARRIS R, JOHN RWG: Posttransplant antidonor lymphocytotoxicity antibody production in relation to graft outcome. *Transplantation* 43:50-53, 1987.
20. SEIGNALET J: Les locus HLA-A, B, C, in *Le Complexe Génétique HLA*, edited by Seignalet J, Montpellier, Collection Fondation Marcel Merieux, 1983; pp 13-47.
21. ETTINGER RB, TERASAKI PI, OPELZ G: Successful renal allografts across a positive cross-match for donor B-lymphocyte alloantigens. *Lancet* 10:56-58, 1976.
22. TAYLOR CJ, CHAPMAN JR, FUGGLE SV, TING A, MORRIS JP: A positive B cell crossmatch due to IgG anti-HLA-DQ antibody present at the time of transplantation in a successful renal allograft. *Tissue Antigens* 30:104-112, 1987.
23. TING A, MORRIS PJ: Reactivity of autolympocytotoxic antibodies from dialysis patients with lymphocytes from chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. *Transplantation* 25(1):31-33, 1978.
24. CROSS DE, GREINER R, WHITTIER FC: Importance of the autocontrol crossmatch in human renal transplantation. *Transplantation* 21(4):307-311, 1976.
25. PHELAN DL, RODEY GE, FLYE MW, HANTO DW: Positive B cell crossmatches: specificity of antibody and graft outcome. *Transplant Proc* 21(1):687-688, 1989.
26. BUSSON M, RAFFOUX C, BOUTEILLER AM, BETUEL H, CAMBOM-THOMSEN A, FIZET D, FAUCHET R, MERCIER P, SEIGNALET J, BIGNON JD, HORS J: Influence of HLA-A, B, and DR matching on the outcome of kidney transplant survival in preimmunized patients. *Transplantation* 28(3):227-230, 1984.
27. HOURMANT M, BIGNON JD, VERGRACHT A, SOULILOU JP: Effect of positive cross-match against B lymphocytes in kidney transplantation. A prospective one Center study, in *Clinical Transplants*, edited by Terasaki PI, Los Angeles UCLA Tissue Typing Laboratory, 1990; pp 312-316.
28. RAFFOUX C, BIGNON JD: Quel cross-match avant transplantation d'organes en 1997? *Presse Med* 26(18):867-871, 1997.
29. CARDELLA CJ, FALK JÁ, NICHOLSON MJ, HARDING M, COOK GT: Successful renal transplantation in patients with T-cell reactivity to donor. *Lancet* 4:1240-1243, 1982.
30. TZAKIS A, HAKALA T, MAKOWKA L, DUQUESNOY R, GORDON R, AMBROSINO G, STARZL TE: Renal transplantation in the presence of a positive cytotoxic antibody. *Transplant Proc* 20:92-94, 1988.
31. TING A: Positive crossmatches: when is it safe to transplant? *Transplant* 2:2-7, 1989.
32. BRACQ C, RUDLOFF MC, DAUSSET J: Anti-B cell lymphocytotoxic antibodies in kidney transplant recipients. *Transplantation* 25:255-258, 1978.
33. GAROVOY MR, COLOMBE RW, MELZER J, FEDUSKA N, CROSS D, AMEND W, VINCENT F, HOPPER S, DUCA R, SALVATIERRA O: Flow cytometric crossmatching for donor-specific transfusion recipients and cadaveric transplantation. *Transplant Proc* 17:693-695, 1985.
34. FARLEY TJ, SHANAHAN TC, BARTHOLOMEW WR: Resolution of the B cell-positive crossmatch by a modified flow cytometric procedure. *Transplantation* 48:535-537, 1989.
35. TERASAKI PI, MARCHIORO T, STARZL T: Sero-typing of human lymphocyte antigens: preliminary trials on long-term kidney homograft survivors, in: *Workshop on Histocompatibility Testing*, edited by Amos DB, Washington DC, Research Council, 1965; pp 83-95.
36. KISSMEYER-NIELSEN F, OLSEN S, PETERSENT VP, FJELDBORG O: Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 24:662-665, 1966.
37. PATEL R, TERASAKI P: Significance of the positive cross-match test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 280(14):735-739, 1969.

38. LUCAS ZJ, COPLON N, KEMPSON R, COHN R: Early renal transplant failure associated with subliminal sensitisation. *Transplantation* 10:522-524, 1970.
39. STEWART JH, COOK KM, SHARP AM, JOHNSTON JM, SHEIL AGR: Tissue matching and early rejection of cadaveric donor renal allografts: the importance of unidentified donor antigens. *Br Med J* 3:487-489, 1970.
40. TERASAKI PI, McCLELLAND JD: Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 204:998-1000, 1964.
41. TING A, WELCH K: HLA matching and crossmatching in renal transplantation, in: *Kidney Transplantation, Principles and Practice*, edited by Morris P, Philadelphia, WB Saunders Company, 1994; pp 109-126.
42. IWAKI Y, LAU M, TERASAKI PI: Successful transplants across T warm-positive crossmatches due to IgM antibodies. *Clin Transplant* 2:81-84, 1988.
43. BETUEL H, POLI F: Crossmatch procedures, in: *European Histocompatibility Conference*, Strasbourg, Council of Europe, 21-23 march, 1990; pp 1-19.
44. JOHNSON AH, ROSSEN RD, BUTLER WT: Detection of alloantibodies using a sensitive antiglobulin microcytotoxicity test: identification of low levels of pre-formed antibodies in accelerated allograft rejection. *Tissue Antigens* 2:215-226, 1972.
45. GAROVOY MR, RHEINSCHMIDT MA, BIGOSM, PERKINS H, COLOMBE B, FEDUSKA N, SALVATIERRA O: Flow cytometric analysis: a high technology crossmatch technique facilitating transplantation. *Transplant Proc* 15:1939-1944, 1983.
46. RIBEIRO DA SILVA SF: Etude comparative des "crossmatches" pretransplantation réalisés par les techniques de microlymphocytotoxicité classique, microlymphocytotoxicité sensibilisé par le sérum antiglobuline et cytométrie en flux, Paris, 1992 (Dissertação de Mestrado Diplôme D'Etude Aprofondies - Transplantation D'Organes et Greffe de Tissus, Université de Franche-Comte, Besançon, France e Universidade Federal do Ceará, Fortaleza).
47. CAMPOS HH, CHAVES VIEIRA ML, RIBEIRO DA SILVA SF, CAVALCANTE MC, MEIRELES ARRUDA DM, EVANGELISTA Jr JB, BARRETO MARQUES R: Caracterização de anticorpos linfocitotóxicos (ACL) em candidatos a transplante renal (TR). Apresentado no XII Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia, Fortaleza, Ceará, 1989.
48. URLACHER A, PASQUALI JL, MAYER S, TONGIO MM: IgM with antiidiotypic activity against anti-HLA antibodies detected in dithiothreitol-treated sera. *Transplant Proc* 22(4):1892, 1990.
49. MEDEIROS FS, RIBEIRO DA SILVA SF, LEITE DA SILVA S, CAVALCANTE MC, SANTOS MMS, MEIRELES ARRUDA DM, CHAVES VIEIRA ML, BARRETO MARQUES R, CAMPOS HH: Redução da reatividade contra painel de linfócitos e atividade anti-idiotípica. *J Bras Nefrol* 18(3):166, 1996.
50. NEUMANN J: Avaliação imunológica pré-transplante, in: *Transplante de Órgãos e Tecidos*, editado por Neumann J, Abbud Filho M, Duro Garcia V, Sarvier, São Paulo, 1977; pp 34-44.
51. MACLEOD AM, AL-MUZAIRAI IA, INNES A, POWER DA, STEWART KN, CAITTO GRD: Modulation of lymphocytotoxic activity in highly sensitised patients by anti-idiotypic antibodies. *Transplant Proc* 21(1):756-757, 1989.
52. DYER PA, MARTIN S, SINNOTT P: Histocompatibility testing for kidney transplantation: na update. *Nephrol Dial Transplant* 10(1):23-28, 1995.
53. BUELOW R, MULTICENTER STUDY: Detection of panel-reactive anti-HLA Class I antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay or lymphocytotoxicity. *Am Soc Histocompatibility Immunogenetics* 44:1-11, 1995.
54. SCORNIK JC, BRUNSON ME, HOWARD RJ, PFAFF WW: Alloimmunization, memory, and the interpretation of crossmatch results for renal transplantation. *Transplantation* 54(3):389-394, 1992.
55. CHARPENTIER BM, HIESSE C, KRIAA F, ROUSSEAU P, FARAHMAND H, BISMUTH A, FRIES D: How to deal with the hyperimmunized potential recipients. *Kidney Int* 42(38):176-181, 1992.
56. MEDEIROS FS, RIBEIRO DA SILVA SF, CAVALCANTE MC, MEIRELES ARRUDA DM, EVANGELISTA Jr JB, BARRETO MARQUES R, CAMPOS HH: Desenvolvimento de uma estratégia para transplante renal em pacientes altamente sensibilizados. *J Bras Nefrol* 17(3):2, 1995.

INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA EM TRANSPLANTES

Mário Abbud Filho
Horácio José Ramalho



INTRODUÇÃO

Tolerância imunológica é a ausência de reatividade do sistema imunológico contra tipos específicos de antígenos, que persiste por tempo indefinido mesmo sem tratamento imunossupressivo. **Tolerância ao transplante** poderia, portanto, ser definida como a sobrevida permanente do enxerto sem a necessidade de imunossupressão concomitante. Conseqüentemente, tolerância aos próprios antígenos ("self") é o principal requisito para se evitar a autoimunidade, enquanto a tolerância aos antígenos do doador é o objetivo fundamental da imunologia dos transplantes.

A indução de tolerância em transplantes tem sido o grande sonho dos transplantadores desde que Bilingham, Brent e Medawar¹ demonstraram, em 1953, que a tolerância aos antígenos não-próprios poderia ser adquirida, o que resultaria em sobrevida prolongada dos transplantes humanos. Os autores administraram suspensões celulares obtidas de rim, baço e testículos de um tipo de camundongo A em embriões, ou no período neonatal de camundongos do tipo B e observaram que, com o crescimento e desenvolvimento, os animais tipo B aceitavam (ou não rejeitavam rapidamente) enxertos de pele doada por animais tipo A, embora rejeitassem enxertos de pele doada por um outro tipo de camundongos (tipo C).

O conceito de que a tolerância poderia ser "aprendida" foi posteriormente confirmada por Hasek em embriões de galinhas² e por Dresser, que demonstrou que animais adultos também poderiam ser manipulados para se tornarem tolerantes³. A partir dessas observações, uma série de questionamentos e debates surgiu sobre os mecanismos celulares e moleculares envolvidos no es-

tado de tolerância imunológica e nomenclaturas como "unresponsiveness" e "nonresponsiveness" começaram a aparecer na literatura na tentativa de descrever aquele fenômeno⁴. Embora progresso significativo tenha sido feito na compreensão desses mecanismos, até o momento, nenhuma dessas estratégias pôde ser aplicada em seres humanos de modo seguro para permitir a retirada da terapia imunossupressiva.

O objetivo do presente capítulo é apresentar e discutir os mecanismos e as principais estratégias de indução de tolerância imunológica e suas possíveis aplicações para os transplantes em humanos.

MECANISMOS DE INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA

A indução de tolerância em transplantes pode ser realizada conforme os mecanismos envolvidos e o local onde ocorre (Quadros 34.1 e 34.2). Assim, a tolerância pode ser mantida por um dos três mecanismos: **ignorância**, quando os linfócitos não conseguem responder a um determinado grupo de antígenos⁵ – esse mecanismo parece ter pouco significado para a clínica dos transplantes e pode ter uma função maior na manutenção da auto-tolerância –; **eliminação clonal** (a palavra portuguesa *deleção*, embora incorreta, será usada no texto em vez de *eliminação*, para melhor entendimento), quando os linfócitos reativos podem ser eliminados ou "deletados" ("deleted"), e talvez seja o mais importante mecanismo para o fenômeno da autotolerância, é a principal estratégia para obter tolerância em transplantes. A maior parte dessa "deleção" ocorre no timo (também referido como "deleção" *central*) enquanto que o

Quadro 34.1 – Tipos de mecanismos para indução de tolerância.

"Ignorância"	
Eliminação (<i>Deletion</i>)	
Tímica (central)	
Periférica	
Supressão	
Externa	
Antígeno-específica	
Th1 <i>versus</i> Th2	
Células T supressoras	
Receptor-específica	
Células-veto	
Células supressoras naturais	
Interna – (Anergia)	

Quadro 34.3 – Estratégias para indução de tolerância. Mecanismos centrais.

Quimeras de Medula Óssea
Quimeras mistas de medula óssea
Quimeras mistas sem ablação medular
Irradiação linfóide total com medula óssea
Medula óssea modificada geneticamente
Injeção intratímica
Indução de tolerância neonatal

Quadro 34.2 – Mecanismos e locais de tolerância.

Mecanismo	Central	Periférica
"Deleção"	Sim	?
Anergia	Sim	Sim
Supressão	Não	Sim

restante acontece na *periferia*. O terceiro mecanismo que pode levar à tolerância é a **supressão**, quando os linfócitos reativos contra antígenos específicos reconhecem os respectivos antígenos, mas a tolerância é mantida porque algum fenômeno *suprime* a função desses linfócitos. Esses mecanismos supressores podem ser subdivididos em dois tipos: *externos* aos linfócitos ou *internos*; os mecanismos supressores *externos* podem levar à tolerância através de um bloqueio aos outros linfócitos que ocorre imediatamente após o reconhecimento antigênico (*supressão antígeno-específica*) ou pelo reconhecimento de receptores específicos de linfócitos envolvidos na resposta imune (*supressão receptor-específica*). Supressão *interna* refere-se a mudanças que ocorrem dentro dos linfócitos impedindo-os de se ativarem frente ao estímulo; esse mecanismo foi descrito como **anergia**⁶ (Quadro 34.1).

ESTRATÉGIAS PARA A INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA UTILIZANDO MECANISMOS CENTRAIS

"DELEÇÃO" CLONAL NO TIMO

Isakovik e Waksman, em 1965, demonstraram o papel importante desempenhado pelo timo para a indução da *tolerância tímica adquirida (TTA)* contra antígenos estranhos. Os autores mostraram que a injeção de antígenos solúveis no timo de ratos adultos induzia um estado de ausência de

resposta ("unresponsiveness") sistêmica da célula T especificamente contra o antígeno injetado⁷. Em 1990, Posselt et al., utilizando um modelo experimental de ratos WF com diabetes induzido quimicamente, mostraram que a injeção intratímica de ilhotas pancreáticas, associadas a uma única dose sistêmica de soro antilinfocítico, induzia tolerância específica aos antígenos das ilhotas doadas⁸. O mesmo fenômeno foi também demonstrado por outros autores em modelo de injeção de glomérulos no timo de ratos submetidos a transplante renal experimental⁹. Esses estudos confirmaram que as moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) são os principais antígenos envolvidos no processo que leva à indução da tolerância tímica (TTA) adquirida do transplante⁹. Ficou claro ainda que a necessidade de imunossupressão, mesmo pequena, e o tempo exato da injeção intratímica para o desenvolvimento do fenômeno variavam conforme o tipo de experimento.

Os mecanismos responsáveis pela TTA ainda são obscuros, embora anergia dos linfócitos T e/ou "deleção" de seus clones sejam as principais hipóteses implicadas. A idéia atual é de que os linfócitos T ativados na periferia, quando circulando através do timo, poderiam interagir com as células apresentadoras de antígenos (APCs) do timo que, por sua vez, já haviam sido expostas a antígenos específicos injetados previamente (no timo). Esse contato seria suficiente para eliminar o linfócito ou torná-lo anérgico. Poderia ocorrer também que as próprias APCs tímicas migrassem até a periferia onde interagiriam com os linfócitos¹⁰.

Outra possibilidade para explicar a TTA baseia-se nos conceitos de diferenciação do que é próprio do hospedeiro, do não-próprio, feita no timo. Durante a fase fetal ou neonatal, qualquer antígeno presente no timo é reconhecido como próprio e as células T imaturas, que reconhecem e se ligam a esses antígenos (MHC), são selecionadas para serem destruídas, enquanto as células T que se ligam aos MHC sem os antígenos própri-

os são selecionadas para amadurecerem e tornarem-se linfócitos T citotóxicos ou auxiliares^{11,12}. A eliminação dessas células auto-reativas é provavelmente feita por "deleção" clonal e/ou apoptose¹³.

A aplicabilidade clínica em humanos da tolerância tímica adquirida ainda requer muitos estudos pois é desconhecido se o timo adulto continuará a ter as células necessárias para reconhecerem os antígenos injetados e induzirem a formação dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos nesse fenômeno.

QUIMERAS DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICA (QMO)

QMOs têm sido elaboradas em roedores desde 1950, quando se realizavam experimentos para investigação do tratamento contra os efeitos da radiação letal¹⁴. Camundongos receptores eram inicialmente tratados com irradiação letal de todo o corpo e, em seguida, recebiam células da medula óssea de outro tipo de animal doador. Após a reconstituição da medula, os animais receptores, agora com células de outro animal, tornavam-se *quimeras* tolerantes aos antígenos do doador e do receptor quando avaliados por testes *in vitro* ou transplantes *in vivo*^{15,16}.

Dois problemas importantes limitam o uso dessa estratégia para indução de tolerância: o desenvolvimento de doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) causada pelas células imunocompetentes do doador colocadas em um receptor desprovido de resposta imune¹⁷. Esse obstáculo pode ser contornado com grande depleção dos linfócitos T da medula óssea do doador¹⁸. O segundo problema está relacionado ao fato de essas quimeras resultantes apresentarem células T imunoincompetentes mesmo após reconstituição de suas medulas. Isso ocorreria devido ao fato de as células hematopoiéticas do doador tipo B, quando inoculadas em animal do tipo A, amadurecerem num timo com epitélio do tipo A. Como as células T são selecionadas para reconhecerem antígenos em associação com as moléculas do MHC expressas no epitélio tímico, e nesses animais elas são originárias do doador enquanto o epitélio é do receptor, as células T são positivamente selecionadas para responderem aos antígenos apresentados pelas moléculas MHC do receptor. Conseqüentemente, as células dessas quimeras somente podem reconhecer o antígeno associado com MHC alogênicas das APCs que são derivadas da medula óssea do doador. O resultado é a depressão da resposta imune, o que faz dessa estratégia pouco adequada para ser usada em transplantes clínicos¹⁹.

QUIMERAS DE MEDULA ÓSSEA MISTAS (QMM)

Uma tentativa de se evitar os problemas descritos com as QMOs foi a elaboração do modelo da QMM, onde essas quimeras mistas são produzidas em roedores com irradiação letal do receptor e reconstituição com uma mistura de células do doador e da própria medula (singênicas) do receptor. Quando as proporções de células são adequadamente selecionadas, os animais reconstituídos passam a ter uma mistura de ambas as populações celulares em seu compartimento linfóide e o sistema imune é tolerante para com ambos os tipos de antígenos^{20,21}. É interessante que essa estratégia não produz GVHD, mesmo quando os linfócitos T não foram eliminados da população celular da medula óssea injetada²².

Embora vários estudos de quimerismo misto tenham sido bem-sucedidos em roedores, sua aplicação em humanos é limitada pela necessidade da irradiação corporal total do receptor em doses suficientes para eliminar seu sistema imune maduro, o que a torna insuportável.

GLOBULINA ANTITIMOCÍTICA (ATG) E MEDULA ÓSSEA DO DOADOR

Indução de tolerância com utilização de medula óssea do doador pode ainda ser obtida sem o uso da irradiação corporal total, utilizando-se globulina antitimocítica (ATG) seguida da infusão da medula óssea do doador²³. Embora essa estratégia possa produzir tolerância em roedores, isso parece não ser possível em humanos, pois, com o passar dos anos, tem sido observada perda gradual dos órgãos transplantados na ausência de imunossupressão concomitante²⁴. Os mecanismos envolvidos ainda não foram esclarecidos e também não está claro que essa técnica realmente utiliza a "deleção" tímica das células reativas do doador para a indução da tolerância.

O sucesso desse procedimento tem sido correlacionado com o aparecimento do "microquimerismo" no receptor, situação caracterizada pela persistência de pequenos números de células derivadas do doador, no receptor do transplante. O repovoamento do timo do receptor pelas células do doador seria o estímulo para que o fenômeno da "deleção" ocorresse²⁵. Entretanto, essa hipótese precisa ser melhor avaliada, pois existe controvérsia se a sobrevida prolongada dos transplantes está realmente correlacionada com o microquimerismo observado nesses pacientes^{26,27}.

IRRADIAÇÃO LINFÓIDE TOTAL (TLI)

O uso da irradiação fracionada aplicada somente nos órgãos linfóides (TLI), usada inicialmente na

clínica para o tratamento da doença de Hodgkin, culminou com a descoberta incidental de sua capacidade imunossupressora. Estudos experimentais demonstraram que o transplante de medula óssea, quando realizado conjuntamente com a TLI, poderia causar quimerismo e tolerância ao transplante^{28,29}. O mecanismo de supressão não necessariamente envolve a "deleção" clonal tímica e parece que células supressoras naturais, células-veto e T supressoras poderiam ter um papel significativo no processo³⁰⁻³².

MEDULA ÓSSEA AUTÓLOGA MANIPULADA GENETICAMENTE

Nesta técnica, ao invés de injetar-se a medula de um doador (células alogênicas), faz-se a transfecção das células do próprio receptor (células autólogas) com genes que codificam para os antígenos MHC do doador³³. Essa abordagem tem as mesmas vantagens que as da quimera mista (QMM), acrescidas do fato de que o receptor parece necessitar de menos condicionamento para a injeção das células autólogas que expressam um grupo limitado de antígenos estranhos³⁴.

INJEÇÃO INTRATÍMICA (IIT) DE CÉLULAS DO DOADOR

Como o timo é considerado um "local privilegiado" para a aceitação de transplantes, que parecem ser aceitos mais facilmente que em outros locais, a IIT de células do doador diretamente nesse local seria um passo importante para se conseguir a tolerância tímica "delecional"³⁵. Essa estratégia também requer tratamento para eliminar o sistema imune maduro do receptor concomitante à IIT.

INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA NEONATAL

Após os experimentos iniciais descritos por Billingham, Brent e Medawar¹, outros autores também demonstraram que diferentes mecanismos poderiam ser responsáveis por esse tipo de tolerância, mas a resposta poderia variar conforme a espécie de animal usado^{36,37}. Recentes estudos utilizando ovelhas foram relatados por Flake et al. com o objetivo de mostrar que essa estratégia poderia ser aplicada para o tratamento de anormalidades congênitas diagnosticadas ainda intra-útero³⁸.

Atualmente acredita-se que, nessa abordagem, as células derivadas da medula, quando injetadas, fazem a repopulação do timo antes do amadurecimento e desenvolvimento funcional dos linfócitos T e que as células da medula óssea

do doador e do receptor sejam responsáveis pela eliminação dos timócitos maduros reativos contra seus próprios antígenos. Acredita-se ainda que as células T maduras que deixam o timo são tolerantes tanto aos antígenos do doador quanto aos seus próprios⁵.

MECANISMOS PERIFÉRICOS

Embora os eventos intratímicos acima descritos sejam importantes para o desenvolvimento e manutenção da autotolerância, para que esse sistema funcione corretamente é fundamental que todos os antígenos próprios ("self") sejam expressos dentro do timo. Entretanto, não existem evidências, até o momento, de que somente o timo seja capaz de apresentar o repertório completo de auto-antígenos associados às moléculas MHC classe I ou classe II. Parece claro, portanto, que esse sistema de controle de células auto-reativas exista também fora do timo sob a forma de *mecanismos periféricos* para manutenção da autotolerância⁵.

Dois principais argumentos existem em favor da necessidade da existência desses mecanismos periféricos: o primeiro é que muitas células T auto-reativas são "anergizadas" no timo em vez de serem "deletadas" e está claro que a anergia não é uma situação permanente e precisa ser constantemente renovada; segundo, durante o desenvolvimento do timo, os linfócitos T podem ser "tolerados" somente pelos antígenos a que são expostos. Para isso, acredita-se que macrófagos circulantes transportem os antígenos periféricos para o timo. Entretanto, é provável que muitos desses antígenos próprios não estejam presentes no timo, o que torna impossível a "tolerância" das células T. Assim, os mecanismos periféricos passam a ser o único meio disponível para nosso organismo prevenir-se contra as doenças auto-imunes³⁹.

Os principais mecanismos responsáveis pela manutenção da tolerância periférica são: "ignorância" pela célula T/anergia, supressão/desvio imunológico e "deleção" (Figura 34.1).

Sabe-se que a ativação celular depende de, pelo menos, dois sinais que são emitidos na superfície da célula T: 1. o primeiro sinal, através do seu receptor (TCR), quando reconhece um antígeno apresentado por APCs conjuntamente com suas moléculas do MHC; 2. o segundo sinal, ou sinal de co-estimulação, produzido pela interação de moléculas existentes nas membranas das células T e APCs, cuja finalidade seria atuar sinergicamente com o primeiro sinal^{40,41}. Várias estruturas têm sido implicadas como fontes desse segundo sinal, porém as moléculas CD28, localizadas nos

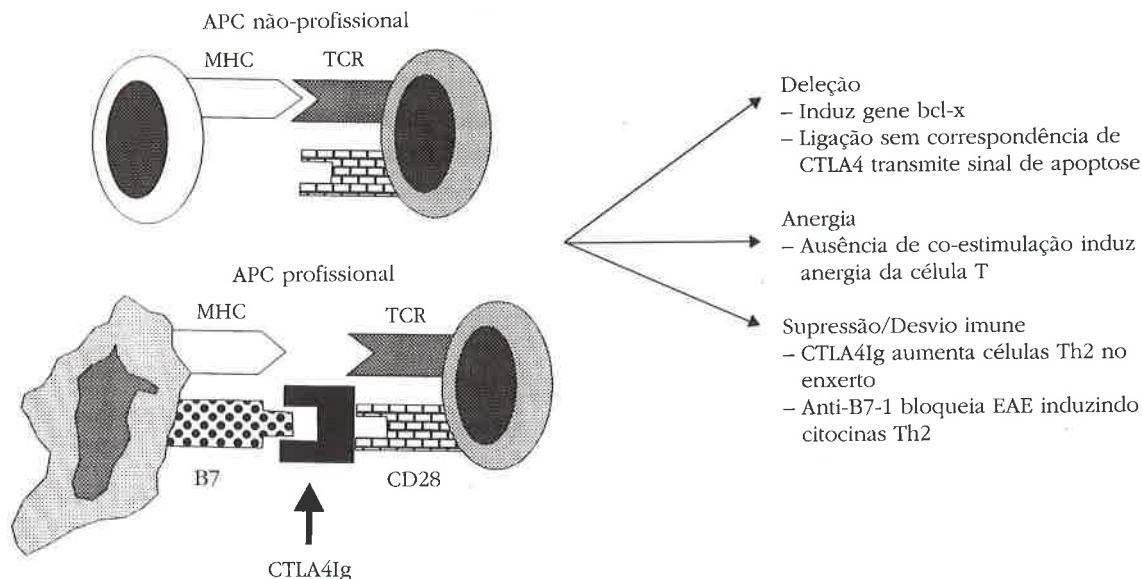


Figura 34.1 – Mecanismos de tolerância por bloqueio dos sinais de co-estimulação da célula T. O bloqueio dos sinais emitidos por meio da interação CD28-B7 pode causar tolerância por qualquer um dos três mecanismos “tolerogênicos”³⁹.

linfócitos T, e B7-1/B7-2, existentes na superfície das APCs, atualmente estão muito bem caracterizadas como as principais estruturas que interagem para a induzirem a co-estimulação⁴².

Dois aspectos são relevantes para a indução e manutenção da tolerância: 1. o estímulo ocorrendo somente pelo TCR, sem a co-estimulação, não é um evento neutro para a célula T e pode causar “deleção” e/ou supressão e conseqüentemente induzir tolerância^{43,44}. 2. a distribuição das estruturas que servem para a co-estimulação (CD28/B7-1, B7-2) é restrita aos vários compartimentos celulares, sendo encontradas quase que somente na superfície das APCs do tipo *profissional* oriundas da medula óssea⁴⁵. Portanto, quando um antígeno é apresentado por uma APC do tipo *não-profissional*, as células T não respondem, parecendo ignorar os antígenos e tornando-se anérgicas¹⁹.

Um outro mecanismo responsável pela tolerância periférica pode ser mediado pelos braços humoral e celular da resposta imune, onde citocinas produzidas por subpopulações de linfócitos T auxiliares poderiam modular a resposta imune: linfócitos Th1 secretam citocinas estimulatórias como o interferon-gama (IFN- γ) e interleucina-2 (IL-2), enquanto os linfócitos Th2 produzem citocinas inibitórias do tipo IL-4, IL-10, IL-13 e TGF- β ⁴⁶⁻⁴⁸. Essas citocinas agiriam entre si, suprimindo ou estimulando, para induzirem respostas do tipo Th1 ou Th2, no momento mais oportuno para o sistema imune⁴⁹. Estudos empregando “knockout” dos genes dessas citocinas têm sido feitos buscando o melhor entendimento do chamado *paradigma Th1/Th2* na tolerância dos transplantes⁴⁸.

Outra força de inibição da resposta imunológica na periferia seria a existência de populações celulares ativas que impediriam a ação dos linfócitos T reativos, embora funcionalmente preservados. Estudos *in vivo* e *in vitro* têm mostrado evidências em favor desses mecanismos supressivos, mas as chamadas *células supressoras* não foram identificadas até o momento, embora existam algumas populações descritas recentemente^{50,51}.

A *supressão* é *específica* quando a resposta é mediada por *idiotipos* ou *antígenos específicos*¹⁹. No caso dos idiotipos específicos, ocorre um processo chamado de vacinação da célula T, uma técnica que tem sido usada para induzir tolerância em modelos animais para protegê-los de doença auto-imune, além de inibir também a resposta alogênica e de hipersensibilidade tardia¹⁹. Quando a supressão é antígeno-específica, acredita-se que as células responsáveis pela supressão reconheçam também outro componente do antígeno estimulante do linfócito T e de seu receptor (TCR) e dessa maneira, interferiram com a resposta imune contra aquele antígeno¹⁹. Essa teoria de células supressoras é uma explicação para o fenômeno observado em animais, onde foi possível transferir com especificidade a tolerância, através de injeções de células de um animal para outro⁵¹.

A *supressão não-específica* pode ser mediada por células naturalmente supressoras (NS) que suprimem a resposta imune *in vitro*, independentemente de restrição antigênica ou do MHC⁵². As células NS podem ainda suprimir a resposta proliferativa aos mitógenos e aloantígenos, a resposta mediada por anticorpos e a produção de IL-2¹⁹.

Parece que essa população celular teria um papel importante na manutenção da sobrevivência prolongada de transplantes renais humanos⁵³.

A supressão periférica poderia ser ainda induzida por *células-veto* (VC) do doador funcionando como "falsas" APCs, que inativam ou eliminam as células T específicas do receptor após o reconhecimento antigênico¹⁹. Acredita-se que as VC atuam principalmente por meio da deleção clonal periférica ou da anergia e menos pela inibição do mecanismo celular inespecífico⁵⁴. Entretanto, diferente da anergia, o estado de ausência de resposta produzida pelas VC ("unresponsiveness") é preservado e não pode ser abolido com a adição de IL-2 ou APCs funcionalmente normais⁵⁵. As VC desempenham um papel importante no transplante de medula óssea para reduzir aparecimento de GVHD ou HVD "host versus graft disease" e podem facilitar a aceitação dos transplantes de órgãos sólidos^{56,57}.

Existem fortes evidências de que a "deleção" clonal ocorra também na periferia e uma via possível seria por meio das estruturas de co-estimulação CD28, que serviriam para estimular genes de sobrevivência celular, como o *bcl-x*⁴³. As células poderiam também ser deletadas na periferia pelo acoplamento das moléculas de superfície celular *fas* (CD95) com seu receptor *fasL*, que induz as células a evoluir para a apoptose ou morte celular programada⁵⁸. O bloqueio *in vivo* da interação CD28/B7 inibe a resposta proliferativa ao aloantígeno, pode causar anergia e facilitar a tolerância do transplante *in vivo*⁵⁹. A interação de outras moléculas existentes na superfície das APCs e T, como CD58 (LFA-3)/CD2, CD54 (ICAM-1)/LFA-1, CD72/CD5 respectivamente, podem servir como estruturas de co-estimulação cujo bloqueio poderia ser usado como mais uma estratégia terapêutica⁶⁰.

ESTRATÉGIAS PARA INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA UTILIZANDO MECANISMOS PERIFÉRICOS

O Quadro 34.4 mostra as estratégias para indução de tolerância em transplantes que aparentemente usam os mecanismos periféricos.

BLOQUEIO DO RECONHECIMENTO COM ANTICORPOS MONOCLONAIS (ACM)

Uma grande variedade de AcMs tem sido testada para essa finalidade mas, até o momento, apenas dois mostraram-se realmente eficientes: antiCD3/TCR e antiCD4⁶¹. OKT3 é um AcM de camundongos dirigido contra a parte invariável CD3 do receptor TCR existente na superfície de todas as cé-

Quadro 34.4 – Estratégias para indução de tolerância. Mecanismos periféricos.

Bloqueio de Reconhecimento com AcM*
Depletantes (OKT3)
Não-depletantes (anti-CD4)
Bloqueio da co-estimulação
Bloqueio das moléculas de adesão
Imunização com TCRs
Peptídeos
Depleção ou modificação das APCs*
Transfusões sanguíneas (DST)
Transplante de órgãos/microquimerismo

*AcM = anticorpos monoclonais

*APCs = células apresentadoras de antígenos

TCRs = receptores da célula T

lulas T. A administração de OKT3 causa linfopenia transitória seguida de reaparecimento dos linfócitos T sem os TCRs. O mecanismo de ação é multifatorial e faz com que as células tornem-se incapazes de reconhecer o antígeno. Anti-CD4 são AcMs dirigidos contra a molécula CD4, responsável pelo processo de reconhecimento das MHC classe II e, portanto, importante na ativação da célula T⁶². Conseqüentemente, esses AcMs agem sobre uma subpopulação linfocitária T mais restrita e podem destruir essas células (AcM-depletantes) ou inativá-las funcionalmente (AcM-não-depletantes).

A maneira como o tratamento, embora por curto tempo, com esses AcM causa imunossupressão e tolerância prolongadas é desconhecida e vários mecanismos periféricos têm sido sugeridos⁵. O uso de anti-CD4 não-depletante parece envolver a ação de células supressoras antígeno-específicas, pois os linfócitos induzidos pelo tratamento com esse AcM parecem continuar respondendo aos antígenos do doador, porém um perfil de citocinas modificado do tipo Th1 para Th2; além disso, a eliminação das células "supressoras" do tipo CD4 causa rejeição do enxerto pelas células CD8^{5,63}. Somente o AcM OKT3 se encontra atualmente licenciado para uso comercial no Brasil e seu principal problema é a indução de anticorpos humanos antianticorpos de camundongos.

BLOQUEIO DA CO-ESTIMULAÇÃO

As recentes descobertas de que as células T necessitam de sinais e vias bioquímicas co-estimulatórias para se ativarem, permitiu testar a possibilidade de que o bloqueio desses sinais e vias *in vivo* poderia causar ou induzir a tolerância do transplante ou outras formas de tolerância. Assim, o bloqueio *in vivo* da interação entre as estruturas CD28/B7 foi possível de ser testado utilizando-se

uma proteína solúvel, homóloga, que preferencialmente se liga à molécula CD28, denominada CTLA4-Ig⁶⁴. O tratamento experimental com CTLA4-Ig preveniu a rejeição de transplantes cardíacos e causou tolerância prolongada de ilhotas xenogênicas transplantadas em camundongos^{65,66}. Os mecanismos descritos como sendo responsáveis pelo fenômeno foram inicialmente a anergia e recentemente outra via co-estimulatória envolvendo as estruturas CD40/receptor CD40⁴⁰.

BLOQUEIO DAS MOLÉCULAS DE ADESÃO

A migração para o local de inflamação e adesividade entre as células T e as células existentes no ambiente em que elas se encontram (endotélio, macrófagos, células dendríticas etc.) é fundamental para que a resposta imune ocorra corretamente. Vários grupos de moléculas intermedeiam e regulam a adesão dessas células: selectinas, integrinas e moléculas da família das imunoglobulinas⁴⁶. Entre as mais importantes dessas estruturas para a resposta imune destaca-se o par receptor/contrareceptor LFA-1/ICAM-1. Sua interação promove uma firme adesão entre o linfócito T e a célula-alvo e emite um sinal para o interior da célula T que aumenta o número de TCRs na sua superfície e intensifica o processo de ativação celular⁶⁷.

O uso de AcMs que bloqueiam a interação LFA-1/ICAM-1 pode induzir tolerância do transplante, provavelmente devido à função de co-estimulação das células T que as moléculas de adesão possam ter como estruturas sinalizadoras, ou talvez como indutoras da emergência de células supressoras³⁹.

IMUNIZAÇÃO COM TCRs

Outra estratégia para a indução de tolerância que tem sido usada experimentalmente é a imunização dos animais com células T modificadas. Embora essas células sejam consideradas "próprias", o uso concomitante de potentes adjuvantes, associado à administração do antígeno por uma via mais imunogênica (intradérmica, por exemplo), estimula o sistema imunológico a elaborar uma resposta (celular ou humoral) contra os epitópos dos TCRs³⁹. Esse evento é conhecido como resposta imune antiidiotipo porque é específico apenas contra os idiotipos dos TCRs dos linfócitos T usados para a imunização e não contra aqueles de outras células T do animal. A principal desvantagem desse método é a necessidade de que todas as células T modificadas, utilizadas no processo de imunização para "agredir" o animal, usem um mesmo tipo (ou número de tipos restrito) de

TCRs. Caso muitos tipos diferentes de TCRs participem da resposta, torna-se difícil vacinar contra todos eles e corre-se o risco de se produzir uma imunossupressão exagerada que pode levar a doenças causadas por essas grandes discrepâncias entre os idiotipos das células T³⁹.

PEPTÍDEOS

O reconhecimento do aloantígeno é feito por uma estrutura tripla composta pela célula T, o MHC e um peptídeo encaixado no nicho da molécula MHC⁴⁶. Pode ser feito de duas maneiras não-excludentes entre si: pela *via direta*, onde o linfócito T reconhece moléculas estranhas de MHC intactas na superfície das células estimulatórias do doador, e pela *via indireta*, onde o linfócito T reconhece o aloantígeno processado e apresentado pelas APCs do próprio receptor^{68,69}. Evidências de que os peptídeos desempenham um papel importante no processo de aloreconhecimento foram baseadas na observação de que peptídeos derivados do MHC podem modular a resposta imune *in vitro* e *in vivo*^{70,71}. Os efeitos dos peptídeos polimórficos e os mecanismos de ação por eles utilizados para a indução da tolerância podem variar conforme a via de administração utilizada³⁹.

TRANSFUSÕES SANGÜÍNEAS, TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS E MICROQUIMERISMO

A manutenção da tolerância induzida por transfusões sangüíneas com compatibilidade de um haplótipo HLA ou completa de HLA-DR e por anticorpo monoclonal CD4 parece ser mediada pelo processo de reconhecimento indireto^{39,72,73}. Como a rejeição crônica também pode ser consequência do reconhecimento indireto, o uso dos peptídeos sintéticos do MHC para inibir a resposta da célula T pode ser uma técnica importante para prevenir a rejeição crônica do transplante⁷⁴.

Aparentemente, a indução de anergia é o principal mecanismo empregado por várias estratégias que levam à tolerância (Quadro 34.5). As transfusões sangüíneas específicas do doador (DST) e técnicas que modificam a função das APCs, como a irradiação com luz ultravioleta, são estratégias que provavelmente funcionam através da indução de anergia⁵. Múltiplos mecanismos poderiam explicar o efeito transfusional, porém parece que a DST feita com células precursoras, concomitante ao uso de medicação imunossupressora, pode ter um efeito semelhante àquele observado quando se usam células da medula ós-

Quadro 34.5 – Estratégias clínicas para indução de tolerância por anergia.

Depleção/moficação das APCs*

Transfusões sanguíneas (DST)*

Bloqueio do “segundo sinal”

Transplante de órgãos/microquimerismo

APCs = células apresentadoras de antígenos

DST = transfusão específica do doador

sea⁷⁵. Estudos sugerem ainda que as DST podem induzir a formação de anticorpos antiidiotípicos contra o receptor da célula T^{76,77}.

Alguns órgãos, especialmente o fígado, também podem ser “tolerogênicos” quando transplantados e supõe-se que esse efeito seja pela indução de anergia, que ocorreria pela grande quantidade de antígenos apresentados às APCs^{5,78}.

O *microquimerismo* foi correlacionado com a migração de células passageiras do doador para receptores “tolerantes” aos transplantes de fígado e foi especulado que essa migração celular poderia ser importante para a sobrevida prolongada dos transplantes humanos^{26,78}. Baseados nessa observação clínica, os autores elaboraram o paradigma das duas vias (“two-way paradigm”), onde o tráfego bidirecional de células dendríticas e linfocíticas entre o doador e receptor começaria minutos após o transplante e essas células, ajudadas pela imunossupressão concomitante, modificariam as reações do hospedeiro, inclusive do padrão de secreção das citocinas⁸. O fígado pode ser um órgão especial no aspecto de imunogenicidade, pois é rico em células passageiras dendríticas, linfocíticas e de Kupffer e ainda secreta grandes quantidades de antígenos MHC classe I solúveis, quando comparado a outros órgãos, como o coração. Entretanto, o microquimerismo pode ser apenas uma consequência e não a causa da tolerância, ou pode ainda servir como seu agente indutor sem que seja necessário para sua manutenção⁷⁹⁻⁸⁰.

CONCLUSÃO

Embora existam muitas estratégias descritas para induzir tolerância, suas aplicações na prática clínica dos transplantes ainda não foram possíveis, o que nos leva a concluir que a tolerância aos órgãos humanos transplantados é extremamente difícil de ser obtida e, por isso, frustrante. Essa dificuldade existente talvez seja devida aos bons resultados obtidos pela sobrevida dos transplantes, conseguidos apenas com imunossupressão inespecífica, o que torna sem justificativa ética a elab-

oração de protocolos de indução de tolerância que possam ser testados em pacientes. Isso tem limitado o uso dessas estratégias ao campo experimental com roedores e primatas não-humanos.

Outras dificuldades em aplicar as técnicas descritas são: dificuldade em tolerar os tratamentos de ablação da medula óssea, como a irradiação corporal total; a reduzida quantidade de tecido tímico nos seres humanos adultos; o desconhecimento se as células da medula óssea podem prover tolerância antígeno-específica que se mostre relevante na prática clínica; dificuldades técnicas para selecionar, pelo fenótipo correto, as células-veto e supressoras existentes na medula e, simultaneamente, eliminar aquelas que podem causar GVHD; a possibilidade de que o estímulo duradouro e contínuo para a rejeição do enxerto, fornecido pelas APCs do receptor, talvez não seja controlado totalmente somente pelos “estados de anergia” e, finalmente, o fato de que todas as estratégias descritas tentam eliminar a resposta imunológica do receptor contra os antígenos do doador, tornando-os imunologicamente comprometidos e desprotegidos contra patógenos existentes no tecido doado.

Assim, é possível que novas estratégias e/ou combinações das existentes sejam necessárias para resolver esses problemas cruciais para a imunologia dos transplantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BILLINGHAM RE, BRENT L, MEDAWAR PB: Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 172:603-606, 1953.
2. HASEK M: Parabiosis of birds during embryonic development. *Cesk Biol* 2:265-270, 1953.
3. DRESSER DW: Specific inhibition of antibody production. *Immunology* 5:378-388, 1962.
4. SCHWARTZ RH: Immunological Tolerance, in: *Fundamental Immunology*, 3rd ed, edited by Paul WE, New York, Raven Press, pp 678-731, 1993.
5. AUCHINCLOSS JR H: Strategies to induce tolerance, in: *Transplantation Immunology*, edited by Bach FH, Auchincloss Jr H, New York; Wiley-Liss, 1995, pp 211-218.
6. NOSSAL GJV: A lifetime's flirtation with repertoire purging. *42nd Forum Immunol*, pp 268-272, 1993.
7. ISAKOVIK K, WAKSMAN B: Tolerance to bovine gamma globulin in thymectomized irradiated rats grafted from tolerant donors. *J Exp Med* 122:1103-1109, 1965.
8. POSSELT AM, BARKER CF, TOMASZEWSKI JE, MARKMANN JF, CHOTI MA, NAJI A: Induction of donor specific unresponsiveness by intrathymic islet transplantation. *Science* 249:1293-1295, 1990.
9. REMUZZI G, ROSSINIM, IMBERTI O, PERICO N: Kidney graft survival in rats without immunosuppressants after intrathymic glomerular transplantation. *Lancet* 337:750-752, 1991.
10. REMUZZI G, NORIS M, BENIGNI A, IMBERTI O, SAYEGH MH, PERICO N: Thromboxane A2 receptor blocking abrogates donor specific unresponsiveness to renal allografts triggered by thymic recognition of histocompatibility allopeptides. *J Exp Med* 180:1967-1972, 1994.

11. Von BOEHMER H, KISIELOW P: How the immune system learns about self. *Sci Am* 265:74-81, 1991.
12. KAUFMAN CL, ILDSTAD ST: Induction of donor specific tolerance by transplantation of bone marrow. *The Immunol* 1:101-111, 1994.
13. COHEN JJ, DUKE RC, FADOK VA: Apoptosis and programmed cell death in immunity. *Annu Rev Immunol* 10:267-293, 1992.
14. TRENTIN JJ: Mortality and skin transplantation in X-irradiated mice receiving isologous, homologous or heterologous bone marrow. *Proc Soc Exp Biol Med* 92:688-692, 1957.
15. AUCHINCLOSS Jr H, SACHS DH: Mechanisms of tolerance in murine radiation bone marrow chimeras. II. Absence of nonspecific suppression in mature chimeras. *Transplantation* 36:442-445, 1983.
16. RAYFIELD LS, BRENT L: Tolerance, immunocompetence and secondary disease in fully allogeneic radiation chimeras. *Transplantation* 36:183-189, 1983.
17. MARTIN PJ, HANSEN JA, STORB R, THOMAS ED: Human marrow transplantation: an immunological perspective. *Adv Immunol* 40:379-438, 1987.
18. VALLERA DA, BLAZAR BR: T cell depletion for graft-versus-host-disease prophylaxis. A perspective on engraftment in mice and humans. *Transplantation* 47:751-760, 1989.
19. CHARLTON B, AUCHINCLOSS HJ, FATMANN GG: Mechanisms of transplantation tolerance. *Annu Rev Immunol* 12:207-234, 1994.
20. SINGER A, HATHCOCK KS, HODES RJ: Self recognition in allogeneic radiation bone marrow chimeras. A radiation-resistant host element dictates the self specificity and immune type response gene phenotype of T-helper cells. *J Exp Med* 153:1286-1301, 1981.
21. ILDSTAD ST, SACHS DH: Reconstitution with syngeneic plus allogeneic or xenogeneic bone marrow leads to specific acceptance of allografts or xenografts. *Nature* 307:168-170, 1984.
22. SYKES M, EISENTHAL A, SACHS DH: Mechanisms of protection from graft-versus-host-disease in murine mixed allogeneic chimeras. *J Immunol* 140:2903-2911, 1988.
23. MONACO AP, WOOD ML, GRAY JG, RUSSELL PS: Studies on heterologous anti-lymphocyte serum in mice. II. Effect on the immune response. *J Immunol* 96:229-238, 1966.
24. BARBER WH, MANKIN JÁ, LASKOW DA, DEIERHOI MH, JULIAN BA, CURTIS JJ, DIETHELM AG: Long term results of a controlled prospective study with transfusion of donor-specific bone marrow in 57 cadaveric allograft recipients. *Transplantation* 51:70-75, 1991.
25. LUBAROFF DM, SILVERS WK: The importance of chimerism in maintaining tolerance of skin allografts on mice. *J Immunol* 111:65-71, 1973.
26. STARZL TE, DEMETRIS AJ, MURASE N, THOMSON AW, TRUCOO M, RICORDI C: Donor chimerism permitted by immunosuppressive drugs: a new view of organ transplantation. *Immunol Today* 14:326-332, 1993.
27. BUSHNELL A, PEARSON TC, MORRIS PJ, WOOD KJ: Donor-recipient microchimerism is not required for tolerance induction following recipient pretreatment with donor-specific transfusion and anti-CD4 antibody: evidence of a clear role for short-term antigen persistence. *Transplantation* 59:1367-1371, 1995.
28. SLAVIN S, STROBER S, FUKS Z, KAPLAN HS: Induction of specific tissue transplantation tolerance using fractionated total lymphoid irradiation in adult mice. *J Exp Med* 146:34-48, 1977.
29. STROBER S, SLAVIN S, GOTTLIEB M, ZAN-BAR I, KING DP, HOPPE RT, FUKS Z, GRUMET FC, KAPLAN HS: Allograft tolerance after total lymphoid irradiation. *Annu Rev Immunol* 46:87-112, 1979.
30. STROBER S: Natural suppressor cells, neonatal tolerance and total lymphoid irradiation: exploring obscure relationships. *Annu Rev Immunol* 2:219-237, 1984.
31. OKADA S, STROBER S: Spleen cells from adult mice given total lymphoid irradiation or from newborn mice have similar regulatory effects in the mixed leukocyte reaction. II. Generation of antigen-specific suppressor cells in the mixed leukocyte reaction after the addition of spleen cells from newborn mice. *J Immunol* 129:1892-1897, 1982.
32. OKADA S, STROBER S: Spleen cells from adult mice given total lymphoid irradiation or from newborn mice have similar regulatory effects in the mixed leukocyte reaction. I. Generation of antigen-specific suppressor cells in the mixed leukocyte reaction after the addition of spleen cells from adult mice given total lymphoid irradiation. *J Exp Med* 156:522-538, 1982.
33. FRASER CC, SYKES M, LEE RS, SACHS DH, Le GUERN C: Specific unresponsiveness to a retroviral-transfected class I antigen is controlled by the helper pathway. *J Immunol* 154:1587-1594, 1995.
34. SYKES M, SACHS DH, NIENHUIS AW, PEARSON DA, MOULTON AD, BODINE DM: Specific prolongation of skin graft survival following retroviral transduction of bone marrow with an allogeneic MHC gene. *Transplantation* 55:197-202, 1993.
35. POSSELT AM, CAMPOS L, MAYO GL, O'CONNOR TP, ODORICO JS, MARKMANN JF, BARKER CF, NAJI A: Selective modulation of T-cell immunity by intrathymic cellular transplantation. *Transplant Rev* 7:200-213, 1993.
36. ROSER BJ: Cellular mechanisms in neonatal and adult tolerance. *Immunol Rev* 107:179-202, 1989.
37. STREILEIN JW, LEVY RB, RUIZ P, MATRINO J, SOCARRAS S: Multiple mechanisms induce and maintain neonatal transplantation tolerance. *Transplant Sci* 3:11-17, 1993.
38. FLAKE AW, HARRISON MR, ADZIK NS, ZANJANI ED: Transplantation of fetal hematopoietic stem cells in utero: the creation of hematopoietic chimeras. *Science* 233:776-778, 1986.
39. TURKA LA, SAYEGH MH: T cell tolerance, in: *Transplantation Biology. Cellular and Molecular Aspects*, edited by Tinline NL, Strom TB, Paul LC, New York, Lippincott-Raven, pp 503-514, 1996.
40. JANEWAY CH, BOTTOMLY K: Signals and signs for lymphocyte response. *Cell* 76:275-285, 1994.
41. SCHWARTZ RH: T cell anergy. *Sci Amer* 61:352-355, 1993.
42. JUNE CH, BLUESTONE JA, NADLER LM, THOMPSON CB: The B7 and CD28 receptor families. *Immunol Today* 15:321-323, 1994.
43. BOISE LH, MINN AJ, NOEL PJ: CD28 costimulation can promote T cell survival by enhancing the expression of bcl-xl. *Immunity* 3:87-89, 1995.
44. SAYEGH MH, ALAKIN E, HANCOCK WW: CD28-B7 blockade after alloantigenic challenge in vivo inhibits Th1 cytokines but spares Th2. *J Exp Med* 181:1869-1874, 1995.
45. GERSHON RK, KONDO K: Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. *Immunology* 18:723-737, 1970.
46. ABBUD-FILHO M: Bases moleculares dos mecanismos de rejeição dos transplantes, in: *Atualidades em Nefrologia* 3, editado por Cruz J, Barros RT, Sesso RCC, David-Neto E, Suassuna JHR, Heilberg IP, Gouvea-Filho WL, São Paulo, Sarvier, 1994, pp 226-234.
47. ABBUD-FILHO M, CAMPOS HH, RAMALHO HJ: Imunosupressão química; mecanismo de ação e suas bases moleculares, em: *Transplante de Órgãos e Tecidos*, editado por Neumann J, Abbud-Filho M, Garcia VD, São Paulo, Sarvier, pp 77-90, 1997.
48. NICKERSON P, STEUER W, STEIGER J, ZHENG X, STEELE AW, STROM TB: Cytokines and the Th1/Th2 paradigm in transplantation. *Curr Opin Immunol* 6:757-764, 1994.

49. HEINZEL FP, SADICK MD, HOLADAY BJ, COFFMAN RL, LOCKSLEY RM: Reciprocal expression of interferon gamma or interleukin-4 during the resolution or progression of murine leishmaniasis. *J Exp Med* 169:59-72, 1989.
50. GERSHON RK: A disquisition on suppressor cells. *Transplant Rev* 26:170-185, 1975.
51. KUPIEC-WEGLINSKI JW, ABBUD-FILHO M, STROM TB, TILNEY NL: Sparing of suppressor cells: a critical action of cyclosporine. *Transplantation* 38:97-101, 1984.
52. HOLDA JH, MAIER T, CLAMAN HN: Murine graft versus host disease across minor barriers: immunosuppressive aspects of natural suppressor cells. *Immunol Rev* 88:87-105, 1985.
53. HALWANI F, GUTTMANN RD, SAINTE CROIX H, PRUD'HOMME GJ: Identification of natural suppressor cells in long-term renal allograft recipients. *Transplantation* 54:973-977, 1992.
54. THOMAS JM, CARVER FM, KASTEN-JOLLY J, HAISCH CE, REBELATTO LM, GROSS U, VORE SJ, THOMAS FT: Further studies of veto activity in rhesus monkey bone marrow in relation to allograft tolerance and chimerism. *Transplantation* 57:101-115, 1994.
55. THOMAS JM, VERBANAC KM, CARVER FM, KASTEN-JOLLY J, HAISCH CE, GROSS UM, SMITH JP: Veto cells in transplantation tolerance. *Clin Transplant* 8:195-203, 1994.
56. RAMMENSEE HG: Veto function in vitro and in vivo. *Int Rev Immunol* 4:175-191, 1989.
57. THOMAS JM, CARVER FM, CUNNINGHAM P, OLSEN L, THOMAS FT: Veto cells induce long-term kidney allograft tolerance in primates without chronic immunosuppression. *Transplant Proc* 23:11-13, 1991.
58. NAGATA S, GOLSTEIN P: The fas death factor. *Science* 267:1449-1456, 1995.
59. JENKINS MK, BURRELL E, ASHWELL JD: Antigen presentation by resting B cells. Effectiveness at inducing T cell proliferation is determined by costimulatory signals, not T cell receptor occupancy. *J Immunol* 144:1585-1590, 1990.
60. HAEMANN UW, TULLIUS SG, AZUMA H, TILNEY NL, KUPIEC-WEGLINSKY JW, TILNEY NL: Adhesion molecules and transplantation. *Ann Surg* 219:4-12, 1994.
61. WALDMANN H, COBBOLD S: The use of monoclonal antibodies to achieve immunologic tolerance. *Immunol Today* 14:247-251, 1993.
62. SABLINSKI T, HANCOCK WW, TILNEY NL, KUPIEC-WEGLINSKY JW: CD4 monoclonal antibodies in organ transplantation - a review in progress. *Transplantation* 52:579-589, 1991.
63. QIN SX, WISE M, COBBOLD SP, LEONG L, KONG YC, PARNES JR, WALDMANN H: Induction of tolerance in peripheral T cells with monoclonal antibodies. *Eur J Immunol* 20:2737-2745, 1990.
64. LINSLEY PS, BRADY W, URNES M, GROSMAN LS, DAMEL NK, LEDBETTER JA: CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med* 174:561-569, 1991.
65. TURKA LA, LINSLEY PS, LIN H, BRADY W, LEIDEN JM, WEI RQ, GIBSON ML, GORDON D: T-cell activation by the CD28 ligand B7 is required for cardiac allograft rejection in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:11102-11105, 1992.
66. LENSCHOW DJ, ZENG Y, THISTLETHWAITE JR, MONTAG A, BRADY W, GIBSON ML, LINSLEY PS, BLUESTONE JA: Long term survival of xenogeneic pancreatic islet grafts induced by CTLA4Ig. *Science* 257:789-792, 1992.
67. Van SEVENTER GA, SHIMIZU Y, HORGAN KJ, SHAW S: The LFA-1 ligand ICAM-1 provides an important costimulatory signal for T-cell receptor-mediated activation of resting T cells. *J Immunol* 144:4579-4586, 1990.
68. ECKELS DD: Alloreactivity: allogeneic presentation of endogenous peptides or direct recognition of MHC polymorphism. *Tissue Antigens* 35:49-55, 1990.
69. SHOSKES DA, WOOD KJ: Indirect presentation of MHC antigens in transplantation. *Immunol Today* 15:32-38, 1994.
70. SAYEGH MH, WATSCHINGER B, CARPENTER CB: Mechanisms of T cell recognition of alloantigen: the role of peptides. *Transplantation* 57:1295-1302, 1994.
71. KRENSKY AM, CLAYBERGER C: The induction of tolerance to alloantigens using HLA-based synthetic peptides. *Curr Opin Immunol* 6:791-796, 1994.
72. LAGAAIJ EL, HENNEMANN IPH, RUIGROK M, de HAAN MW, PERSIJN GG, TERMIJTELEN A, HENDRIKS GF, WEIMAR W, CLAAS FH, van ROOD JJ: Effect of one HLA-DR antigen matched and completely HLA-DR mismatched blood transfusions on survival of heart and kidney allografts. *N Engl J Med* 321:701-705, 1989.
73. Van TWUYVER E, MOOJAART RJ, ten BERGE IJ, van der HORST AR, WILMINK JM, KAST WM, MELIEF CJ, de WAAL LP: Pretransplantation blood transfusions revisited. *N Engl J Med* 325:1210-1213, 1991.
74. SAYEGH MH, TURKA LA: T cell costimulatory pathways: promising novel targets for immunosuppression and tolerance induction. *J Am Soc Nephrol* 6:1143-1150, 1995.
75. SCHWARZ RH: Immunological Tolerance, in: *Fundamental Immunology*, 3rd ed. New York, Raven Press, pp 678-731, 1993.
76. RUSSELL P, CHASE C, COLVIN R, PLATE J: Kidney transplants in mice: an analysis of the immune status of mice bearing long-term H-2 incompatible transplants. *J Exp Med* 147:1449-1469, 1990.
77. BURLINGHAM WJ, SAPARKS EMF, SONDEL PM, GLASS NR, BELZER FO, SOLLINGER HW: Improved renal allograft survival following donor specific transfusions. *Transplantation* 39:12-17, 1985.
78. STARZL TE, DEMETRIS AJ: Transplantation milestones. Viewed with one-and two-way paradigms of tolerance. *JAMA* 273:876-879, 1995.
79. CALNE R, DAVIES H: Organ graft tolerance: the liver effect. *Lancet* 343:67-68, 1994.
80. SCHLITT HJ, HUDRIESER J, HISANAGA M, UTHOFF K, KARCH M, WAHLERS T, WONIGEIT K, PILCHMAYER R: Patterns of donor-type microchimerism after heart transplantation. *Lancet* 343:1469-1471, 1994.

TRANSFUSÃO E TRANSPLANTE

Maria Margarida Galvão
Zulma Fernandes Peixinho



UM POUCO DE HISTÓRIA E MUITAS CONTROVÉRSIAS

A história das transfusões foi traçada num caminho de fé, coragem, trabalho e persistência. Como disse o professor Terasaki, "The most interesting results are the unexpected ones. Yet these results do not just appear from thin air. They occur only where there is activity. Alertness and openness to accept the unexpected are also needed to benefit from the possibilities offered by nature"¹.

O primeiro relato do efeito transfusão foi feito no encontro de transplante de São Francisco² em 1972, quando teve uma aceitação reticente. Entretanto, o grupo estava seriamente convencido de seus achados e, determinado, continuou a pesquisar. A luta se fez tanto em campo retrospectivo quanto prospectivo. Durante alguns anos, dados de vários centros enriqueceram e confirmaram as impressões iniciais até que, em 1976³, resultados estatisticamente significantes puderam ser publicados.

Porém, se nos reportarmos aos idos de 1945, vamos encontrar as primeiras sugestões do provável papel das transfusões. Owen⁴ mostrou que gêmeos dizigóticos de vaca mantidos na vida intra-uterina em comunicação circulatória por anastomose de vasos desenvolvem quimerismo de células vermelhas. Medawar⁵ injetou eritrócitos em coelhos, conseguindo superar a rejeição acelerada, até então resultante de enxerto de pele, e obteve aumento de sobrevida deste mesmo enxerto. Em trabalho posterior⁶, mostrou-se que os gêmeos dizigóticos de Owen não eram apenas quiméricos para células vermelhas, mas aceita-

vam enxerto de pele trocada entre eles. Em 1955, Billingham et al.⁷ mostraram que injeção intravenosa de células epidérmicas resultaram em maior sobrevida de enxerto de pele em coelhos.

Em 1958, Dausset⁸ encontrou anticorpos contra leucócitos em grande percentagem de indivíduos politransfundidos, abrindo caminho para a descoberta do sistema principal de histocompatibilidade humano, denominado HLA.

Oito anos mais tarde, Kissemyer-Nielsen et al.⁹ relataram a existência de anticorpos pré-formados em dois pacientes com múltiplas transfusões e gestações prévias e relacionaram a presença dos anticorpos com a ocorrência de rejeição hiperaguda, fato que foi confirmado por outros autores¹⁰⁻¹². Este efeito indesejado das transfusões estabeleceu, entre os diversos centros transplantadores, atitude rigorosamente restritiva. Transfusão, só em caso de emergência ou em paciente muito sintomático.

Dossetor et al.¹³ (1967) notaram que, mesmo com maior número de transfusões, os pacientes não evoluíram mal. Hume¹⁴ e Morris et al.¹⁵, já em 1968, chamaram a atenção para o fato de que as transfusões não eram prejudiciais ao transplante. Em 1973, Opelz, em estudo retrospectivo, fez referência a um provável efeito benéfico das transfusões na sobrevida dos transplantes, mostrando que os pacientes submetidos à rigorosa conduta de "não-transfusão" apresentavam índice de sobrevida inferior àqueles que, por exigências clínicas ou por terem antecedido a fase de restrição, haviam sido mais generosamente transfundidos. Muitas publicações se seguiram a esta e o efeito transfusão foi confirmado por vários centros, tornando-se consenso a obrigatoriedade de transfundir.

Quando se tornou aceito por todos o efeito benéfico das transfusões pré-transplante na sobrevida do enxerto, muitas questões surgiram e persistiram sem resposta consensual por longo tempo. Questões como o que, quanto e quando transfundir, foram objeto de inúmeras pesquisas e relatos.

Uma grande variedade de produtos foi utilizada. Van Es et al.¹⁶ conseguiram prolongar sobrevida de enxerto de rim em macacos rhesus, transfundindo tanto eritrócitos quanto leucócitos. Eritrócitos e linfócitos foram igualmente efetivos para prolongar enxertos de pele em camundongo¹⁷. Opelz e Terasaki¹⁸ assinalaram a ineficácia de sangue congelado no prolongamento da sobrevida. Sangue pobre em leucócitos resultou em pobre sobrevida¹⁹. Algumas divergências surgiram com relação ao uso de hemácias lavadas, concentrado de glóbulos vermelhos e de leucócitos^{20,21}. A presença de leucócitos no produto transfundido mostrou ser fundamental para desencadear o efeito protetor que assegura o aumento de sobrevida¹⁹.

Houve muita discordância com relação ao número ideal de transfusões, número capaz de promover a proteção sem correr o risco de sensibilização. No início, acreditou-se que, quanto maior o número das transfusões, melhor a sobrevida²². Entretanto, Persijn¹⁹ mostrou bons resultados com uma única transfusão. Como resultado de múltiplas experiências estabeleceu-se que, com um número de transfusões entre três e cinco, o risco de sensibilização seria reduzido²³ e o efeito protetor, preservado.

Quanto ao intervalo de tempo entre a transfusão e o transplante, houve muita controvérsia com relação à transfusão pré-operatória²³⁻²⁵. Persijn et al.¹⁹ não encontraram correlação entre sobrevida do enxerto e intervalo entre transfusão e transplante. Seus achados estavam em concordância com os dados do International Workshop de 1979, de acordo com os quais este intervalo seria irrelevante. Entretanto, a experiência mostrou que o efeito protetor é tanto maior quanto menor o intervalo entre a última transfusão e o transplante²⁶. A influência do intervalo mais curto sobre o efeito protetor foi também comprovada experimentalmente em macacos rhesus¹⁶. Para alguns autores, o efeito seria assegurado com um intervalo inferior a três meses^{26,27}.

Ainda em 1973, Newton e Anderson²⁸ transfundiram quatro pacientes em fase pré-transplante com células mononucleares do doador vivo não-idêntico. Não houve sensibilização nem rejeição hiperaguda e os resultados foram animadores 13 e 24 meses depois. Este relato, entretanto, não teve força suficiente para ditar novas condutas.

Em 1976, foi estabelecida a correlação entre compatibilidade no *locus* DR e boa evolução dos transplantes de doador vivo relacionado²⁹. Em 1978, o grupo de São Francisco³⁰, considerando que a transfusão doador-específica (DST) poderia ser útil em casos de incompatibilidade no *locus* DR, iniciou um protocolo de transfusão específica em 32 pacientes que apresentavam índice elevado de proliferação em cultura mista. A evolução destes casos confirmou mais tarde a eficácia do protocolo de DST na sobrevida do enxerto^{31,32}. Diversos centros adotaram o protocolo, que passou a ser usado também em receptores de não-relacionados^{32,33}.

Outro ponto controvertido foi a relação da tipagem HLA com o efeito transfusão. Em estudo colaborativo de 1979, Opelz et al.²¹ mostraram que o efeito transfusão tinha um alcance bem mais amplo, beneficiando não só receptores de rim de cadáver mas, embora em menor escala, receptores de vivo idêntico e haploidêntico. A transfusão, portanto, sobrepujava a barreira da incompatibilidade HLA³⁴. Alguns consideravam a compatibilidade HLA de suprema importância na evolução dos transplantes³⁵, enquanto que, para outros, o efeito benéfico da transfusão seria independente da compatibilidade¹⁸. Spees et al.³⁶ tinham um ponto de vista mais equilibrado: na sobrevida do transplante de cadáver, a transfusão seria um fator decisivo, enquanto que, nos transplantes de doador vivo, HLA-compatíveis representariam apenas um benefício adicional.

Diferenças em DR causam proliferação de células T CD4+ e influenciam, indiretamente, o repertório de linfócitos T citotóxicos que reagem no teste de linfólise mediada por célula (CML). A transfusão prévia pode bloquear a resposta citotóxica desencadeada pelas diferenças no *locus* DR e levar à não reatividade em CML, que corresponde, de maneira significativa, a aumento de sobrevida do aloenxerto^{37,38}.

Em macacos rhesus, o efeito benéfico da transfusão foi observado em transplantes compatíveis no *locus* DR³⁹, fazendo crer que compatibilidade DR e transfusão somam-se na determinação da melhor sobrevida.

Apesar dos bons resultados obtidos com as transfusões, o alto índice de sensibilização exigia uma solução. Trinta a 33% dos pacientes desenvolviam anticorpos contra seu doador e alguns se tornavam difusamente sensibilizados. Uma melhor compatibilidade com o doador de sangue não logrou reduzir a resposta anticórpica, ressaltando a importância da capacidade de resposta do receptor ao aloantígeno sobre a compatibilidade antigênica. Aparentemente, a semelhança HLA em transfusão não teria efeito positivo na sobrevida⁴⁰.

Para a maioria dos autores, o índice de sensibilização aumentaria com mais de quatro transfusões⁴¹. Mostrou-se, também, que é mais freqüente a imunização contra linfócito B do que contra T e que o anticorpo anti-B não era prejudicial à sobrevida do enxerto. Iwaki et al.⁴² mostraram, em estudo retrospectivo, que o anticorpo anti-B a frio (5°C) teria efeito benéfico, enquanto que o anti-B a quente (reativo a 37°C), usualmente anticorpo anti-DR, teria efeito deletério. Percebeu-se, também, que pacientes que reduzem seu nível de anticorpos pré-formados têm melhor sobrevida do que aqueles que nunca desenvolveram anticorpos citotóxicos⁴³.

Embora Opelz et al.²¹ afirmassem que o risco de sensibilização difusa e extensa (> 90%) era mínimo, muitos pacientes perdiam seu eventual doador e alguns se perpetuavam na fila de espera para rim de cadáver. Na tentativa de reduzir o número de pacientes sensibilizados, alguns protocolos foram iniciados, ora tentando reduzir a resposta do receptor, ora a antigenicidade do aloantígeno doado. O objetivo seria uma metodologia que mantivesse o efeito protetor das transfusões sem expor o paciente ao risco da sensibilização.

Anderson et al.⁴⁴ introduziram o uso de imunossupressor durante o período das transfusões. Azatioprina foi utilizada na dose de 2mg/kg/dia, iniciando dois dias antes da primeira transfusão e mantendo até o transplante. O índice de sensibilização caiu para 10 a 15%^{32,45}. Pacientes com painel alto, transplante prévio e múltiplas transfusões não se beneficiaram deste protocolo.

Algumas tentativas foram feitas visando a exposição sucessiva do receptor a antígeno do doador, com antigenicidade deprimida. Pré-imunização com células alogênicas irradiadas com 2.000r, em camundongos induziu à específica supressão da imunidade anti-enxerto⁴⁶. Injeção de células alogênicas tratadas pelo calor em camundongos induziu à supressão da resposta de células T citotóxicas⁴⁷. Linfócitos inativados com luz ultravioleta não estimulam linfócitos alogênicos e, conseqüentemente, não provocam resposta em MLC⁴⁸. Transfundindo sangue armazenado em macacos rhesus, obtivemos queda significativa do índice de sensibilização à medida que se transfundiu sangue mais velho⁴⁹. Face a estes resultados, transfundimos 24 receptores de rim de doador não-relacionado com sangue armazenado por quatro semanas do doador-específico, obtendo redução do índice de sensibilização para 4%⁵⁰.

A partir de 1986, o efeito transfusão passou a ser contestado pelo próprio Opelz⁵¹. Estudo colaborativo de transplante mostrou declínio do efeito transfusão, mesmo sem a utilização da ciclo-

sporina. No mesmo período, Sollinger⁵² mostrava seus bons resultados com DST entre não-consanguíneos.

Para Jwaki, Cecka e Terasaki, o efeito protetor das transfusões ainda era uma realidade⁵³. "Facts are facts, but the interpretation and sources of errors are numerous", disse ele.

Estudo multicêntrico de 1989^{apud 54} mostrou que, mesmo após o advento da ciclosporina, pacientes que recebem transfusão têm melhor evolução do que os que não recebem. Estes resultados são vistos mesmo em transplante de doador relacionado⁵⁵.

Em 1990, estudo colaborativo realizado em 49 centros do SEOPF (South-Eastern Organ Procurement Foundation) analisou o impacto de tipagem HLA, transfusão pré-transplante e uso da ciclosporina em 2.116 transplantes de doador vivo. O estudo reafirma o efeito das transfusões e sugere que, em transplante incompatível ou haploidêntico, o uso de transfusão pré-transplante com ou sem ciclosporina promove um benefício substancial, embora a associação com ciclosporina não pareça influenciar muito a evolução⁵⁶. Por outro lado, o baixo índice de sobrevida associada com o uso combinado de DST e ciclosporina em transplante HLA-idêntico sugere que o risco da excessiva imunossupressão ou a toxicidade por ciclosporina supera seu benefício na sobrevida do enxerto neste grupo de pacientes que, por si, já poderia desfrutar de excelentes resultados⁵⁶.

Apesar de ter arrefecido o interesse pelas transfusões como preparo pré-transplante após o advento da ciclosporina, alguns trabalhos têm sido publicados confirmando o efeito protetor anteriormente tão decantado. Efeito benéfico de DST a longo prazo, como demonstrado na sobrevida de enxerto de vivo não-relacionado e vivo relacionado distinto, aliado à baixa incidência de complicações decorrentes de imunossupressão, encorajam a utilização do método em transplante renal⁵⁷.

Trabalhando com macaco rhesus, Leonard et al. conseguiram melhor sobrevida de enxerto de rim com três transfusões pré-transplante, indução com ciclosporina e suspensão da imunossupressão no pós-transplante⁵⁸.

Recentemente, Koneru et al.⁵⁹ obtiveram redução significativa da incidência de rejeição (18%) em transplante de fígado nos pacientes que receberam transfusão em um período igual ou maior que 90 dias pré-transplante (42% no grupo sem transfusão).

Em estudo colaborativo de 14 centros de transplante⁶⁰, pacientes receptores de rim de cadáver foram selecionados ao acaso para receber

ou não três transfusões pré-transplante. Os resultados mostraram sobrevida significativamente melhor no grupo transfundido do que no grupo não-transfundido.

PRINCIPAIS CONSTITUINTES E PRODUTOS CELULARES ENVOLVIDOS NA RESPOSTA IMUNE

A resposta imune é um evento complexo, na efetivação do qual três elementos fundamentais tomam parte: células, citocinas e moléculas acessórias, incluindo moléculas de adesão celular.

Os leucócitos do sangue periférico podem ser divididos em dois grupos de acordo com seu desempenho funcional: os fagócitos (granulócitos e monócitos) e os imunócitos (linfócitos, seus percursoros e os plasmócitos). As diferentes classes de leucócitos originam-se de uma mesma célula-mãe hematopoiética, pluripotente, e se desenvolvem em células específicas sob a influência de vários fatores (citocinas) secretados no microambiente celular⁶¹.

Como as outras células sanguíneas, os linfócitos também têm origem na medula óssea. A população de células T sofre maturação no timo durante contato com moléculas do sistema principal de histocompatibilidade (MHC) apresentando peptídeos próprios, por meio de um processo extremamente complexo de seleção positiva e negativa (tolerância central). As células T auto-reativas, prejudiciais, são eliminadas pelas células epiteliais do timo. O timo tem, portanto, uma função pedagógica. A geração de receptores de células T (TCR) acontece aí, com os tímócitos inicialmente expressando moléculas CD4 e CD8. Estes tímócitos amadurecem e se transformam em células CD4⁺ CD8⁻ e CD8⁺ CD4⁻ que apresentam alta densidade de receptores de células T (TCR). Funcionalmente, os linfócitos T CD4⁺ constituem a subpopulação de T auxiliador e indutor da resposta imune e os linfócitos T CD8⁺ as células efetoras. A população de células T maduras caminha para o córtex e daí para a circulação como células imunocompetentes, representando cerca de 80% dos linfócitos no sangue periférico. A população de linfócitos B, timo-independentes, sofre seu processo inicial de maturação na própria medula e representam cerca de 20% dos linfócitos circulantes.

O receptor para antígenos de célula B é constituído de IgM monomérica e IgD expressas na superfície celular, que são capazes de reconhecer um antígeno estranho com a participação de duas outras moléculas de membrana, Ig α e Ig β . Depois de ativados, os linfócitos B sofrem maturação de

afinidade nos centros germinativos dos folículos linfóides e desenvolvem-se em células de memória ou plasmócitos produtores de anticorpos.

O receptor de célula para o antígeno T (TCR) é constituído, na grande maioria, por duas cadeias de polipeptídeos de transmembrana, designadas α e β ; em uma pequena população de linfócitos T, o TCR é composto por cadeias denominadas γ e δ . A grande diversidade de moléculas de TCR em um mesmo indivíduo é atribuída à porção terminal variável da molécula que constitui o sítio (região) de ligação com o antígeno, permitindo que os linfócitos T reconheçam uma grande gama de estruturas antigênicas estranhas de maneira altamente específica⁶².

As células apresentadoras de antígenos profissionais são os macrófagos, linfócitos B e células dendríticas. Estas células são capazes de processar uma proteína (o antígeno) e apresentar seus peptídeos associados a moléculas MHC próprias (restrição MHC) para serem reconhecidos pelos linfócitos T. O reconhecimento do antígeno pelo linfócito T, na presença de co-estimulação, desencadeia uma série de respostas biológicas que se inicia com a produção de citocinas.

As *citocinas* são proteínas solúveis produzidas por uma grande variedade de células, agem localmente e em baixa concentração e estão envolvidas na comunicação intercelular^{63,64}. Atuam em vários momentos da maturação, diferenciação, proliferação e função específica, modulando a função biológica celular^{65,66} na resposta imune e no processo inflamatório ou inibindo eventos para controlar a ativação celular. São importantes fatores controladores da resposta imune, ora desencadeando, ora inibindo. Uma mesma citocina pode ser produzida por vários tipos de células e cada citocina pode atuar sobre diferentes células. A citocina liga-se a receptor específico na superfície da célula-alvo, alterando seu comportamento ou suas propriedades. Funcionalmente, as citocinas podem ser divididas em três grupos de acordo com sua ação principal. O grupo 1 consiste de citocinas que atuam na imunidade inata e são, em geral, produzidas por fagócitos mononucleares. São as citocinas antivirais, pró-inflamatórias e regulatórias. O grupo 2 inclui as citocinas que atuam na imunidade específica e são produzidas por linfócitos T ativados: IL-2 (interleucina 2), promove o crescimento do linfócito T e facilita a ação das células NK ("natural killer") e do linfócito B; TGF- β inibe a resposta linfocitária; INF- γ , (interferon- γ) promove ativação do macrófago e aumenta a expressão de moléculas MHC classe 1 e classe 2 na superfície celular; IL-4, que regula a síntese de

IgE; LT, que ativa neutrófilos; e IL-5, que ativa eosinófilos. O grupo 3 compreende citocinas que atuam estimulando o crescimento de progenitoras da medula óssea e são derivadas de células do estroma da medula e de outras células, incluindo linfócitos T.

As *moléculas acessórias* são estruturas de superfície celular que participam na ativação dos linfócitos T e B, aumentando a adesividade entre as células e propiciando a migração celular através dos tecidos. Podem funcionar como receptor para um ligante específico ou como um ligante. As moléculas acessórias CD4 e CD8 funcionam como co-receptores na ativação de linfócitos T ligando-se a determinantes não-polimórficos das moléculas MHC classe 2 e classe 1, respectivamente, presentes na superfície das células apresentadoras. Esta interação reforça a adesão entre as células para posterior ativação do linfócito T. A molécula acessória CD28 na superfície do linfócito T liga-se à molécula B7-1 e B7-2 na superfície da célula apresentadora. A interação CD28-B7 é o co-estímulo obrigatório para a ativação do linfócito T, ou seja, para ocorrer síntese de IL-2 que promove a proliferação e diferenciação dos linfócitos T em célula efetora.

As *moléculas de adesão celular* são proteínas acessórias de superfície celular que colaboram na interação entre linfócitos e células-alvo, aumentando a adesividade entre as células. Migração, ativação e função efetora dos linfócitos dependem dessas moléculas⁶⁷. Têm, portanto, papel fundamental no mecanismo de migração celular e na ativação da célula T, podendo aumentar o efeito de sinais co-estimulatórios. A expressão dessas moléculas e sua capacidade de adesão é, em geral, mediada por citocinas. São agrupadas em três classes principais: *selectinas*, *integrinas* e membros da *superfamília das imunoglobulinas*^{68,69}. As *selectinas* são expressas em leucócitos, plaquetas e no endotélio vascular. São responsáveis pela migração de leucócitos a tecidos específicos, participando também na resposta inflamatória. As *integrinas* atuam na resposta imune inflamatória e também em alguns aspectos da organização tecidual e migração celular durante o desenvolvimento. Algumas são importantes para a conjugação estável do linfócito T com a célula apresentadora de antígeno e para a movimentação destes linfócitos do sangue para os tecidos. Algumas moléculas de adesão celular da superfamília das imunoglobulinas são especialmente importantes na ativação dos linfócitos T, sendo encontradas expressas também na superfície de outros leucócitos, fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais.

RESPOSTA IMUNE

A resposta imune tem por objetivo eliminar o antígeno estranho que, uma vez reconhecido pelo linfócito, propicia sua proliferação e diferenciação em célula efetora. Tanto a fase de reconhecimento quanto a fase efetora da resposta imune contam com a participação de uma variedade de células, fatores solúveis e moléculas acessórias. Isto ocorre na imunidade inata ou natural e na imunidade adquirida ou específica. O que caracteriza a resposta adquirida são a memória e a especificidade, enquanto que a imunidade natural não é específica nem se amplia com exposições repetidas ao mesmo antígeno.

A resposta imune específica pode ser classificada em resposta do tipo humoral e do tipo celular. A resposta humoral é devida aos linfócitos B e é mediada por anticorpos e a resposta celular ocorre por ação dos linfócitos T efetores. Contudo, esta divisão é meramente didática, pois os linfócitos T cooperam com os linfócitos B na produção de anticorpos contra antígenos estranhos de natureza protéica e regulam também o isótipo de imunoglobulina secretada (IgM, IgG, IgA ou IgE) por meio de citocinas.

A resposta imune celular inicia-se com o reconhecimento do antígeno protéico estranho, pelo linfócito T. Tal antígeno, se de origem exógena, é inicialmente fagocitado ou endocitado por uma célula apresentadora de antígeno (APC), processado em fragmentos peptídicos dentro de vesículas intracelulares e apresentado à célula T CD4⁺ em associação com moléculas MHC classe II na superfície celular. Se o antígeno estranho for uma proteína endógena, sintetizada dentro da própria célula (por exemplo: proteína viral, proteína tumoral), o antígeno é processado no citoplasma e se associa a moléculas MHC classe I para ser apresentado a célula T CD8⁺ na superfície celular. Portanto, a maneira como o antígeno é processado e a molécula à qual está associado determinam o tipo de célula T que vai reconhecê-lo, CD4⁺ ou CD8⁺.

A interação de receptores de célula T com um fragmento peptídico associado com molécula MHC provê o primeiro sinal que promove a expressão dos receptores de interleucina-2 (IL-2) na superfície celular⁷⁰.

A ativação celular, entretanto, requer outro sinal, que será liberado pela interação de outras moléculas de superfície celular. O segundo sinal (ou co-estímulo)⁷¹ para promover a síntese de IL-2^{70,72} que leva à expansão clonal da célula T é dado pela interação da molécula CD28 do linfócito T com a molécula B7 (B7-1 ou B7-2) da célula

apresentadora de antígeno. A ausência do segundo sinal parece conduzir à **anergia** ou à tolerância, e não à imunidade. Portanto, a imunogenicidade do antígeno estranho depende também da habilidade da célula apresentadora de antígeno para estimular a célula T por meio de dois sinais diferentes⁷¹. Em algumas situações, é provável que a célula T CD8⁺ possa utilizar, para sua ativação, IL-2 produzida por células vizinhas.

Uma vez ativada, a célula T vai participar também na fase efetora, produzindo citocinas que recrutam e ativam células efectoras inespecíficas ou atuando diretamente como célula efectora citolítica (linfócito T citotóxico). O tipo e a magnitude das várias formas de reação imune mediada por células são influenciados significativamente pela natureza do antígeno, condições de imunização (via e dose do antígeno) e tipo de célula apresentadora de antígeno envolvida na reação.

A resposta imune específica que se desenvolve frente a antígenos não-associados a agentes infecciosos é essencialmente a mesma observada na defesa do hospedeiro contra infecção e pode resultar em doença ou lesão grave.

Na reação de hipersensibilidade do tipo tardia (DTH), a célula T CD4⁺ (célula T inflamatória ou célula TH1) secreta fator de necrose tumoral (TNF) e linfotóxina (LT), que levam ao recrutamento de leucócitos inflamatórios, e INF- γ , que ativa macrófagos para a lise mais efetiva de microrganismos nos fagolisossomos. Em contraste, em certas parasitoses e em reações alérgicas, a célula T CD4⁺ (célula T auxiliadora ou TH2) secreta um padrão diferente de citocinas (IL-4 e IL-5), que ativam mastócitos e recrutam e ativam basófilos e eosinófilos; estas citocinas, juntamente com IL-6 e IL-10, causam também ativação de linfócitos B em outras situações.

Na resposta de linfócito T citotóxico (CTL) à infecção viral, transplante de órgão ou célula tumoral, a célula T CD8⁺ ativada pelo antígeno diferencia-se em CTL funcional, que lisa célula-alvo expressando o antígeno específico associado à molécula MHC classe I. Este processo de diferenciação frequentemente requer "ajuda" na forma de citocinas (IL-2 e INF- γ) secretadas por células T CD4⁺ e CD8⁺ ativadas pelo antígeno. A lise causada por CTL é mediada por pelo menos duas classes de moléculas pré-formadas denominadas citotoxinas, contidas em grânulos secretórios, e envolve dois mecanismos complementares que provocam lise osmótica e morte da célula-alvo por apoptose.

Na resposta inicial a vírus e tumores, a célula "natural killer" (NK) lisa células infectadas antes da diferenciação de CTL específica. Ela pode tam-

bém contribuir na destruição de células-alvo que tentam evadir a lise por CTL específica, reduzindo a expressão de moléculas MHC classe I, ou de células-alvo recobertas por moléculas de IgG-específicas. A lise mediada por célula NK utiliza as mesmas vias de citotoxinas empregadas na lise por CTL. A célula NK é ativada por citocinas da imunidade natural (IFN tipo I, IL-12 e IL-15) e sua ação pode ser amplificada por citocinas produzidas por linfócitos T CD4⁺ (IL-2 e INF- γ).

A resposta imune a um antígeno estranho pode ser regulada tanto na fase de reconhecimento e ativação como na fase efetora e vários mecanismos podem estar envolvidos.

Alguns tipos de estímulo antigênico causam preferencialmente inibição, ao invés de ativação de linfócitos específicos, e induzem tolerância após exposição subsequente ao antígeno. O reconhecimento do antígeno pelo linfócito T na ausência de coestimuladores, ou pelo linfócito B na ausência da célula T auxiliadora, não induz resposta linfocitária funcional e leva, portanto, à anergia. O reconhecimento de formas alteradas de antígenos protéicos também pode causar anergia em linfócitos T específicos. A estimulação repetida de linfócitos T por um antígeno específico pode resultar na morte destas células por apoptose. Alguns antígenos tolerogênicos podem induzir células T com atividade supressora, que inibem a ativação e as funções efectoras de linfócitos específicos ao antígeno.

Uma vez desencadeada, a resposta imune pode ser regulada por células ou moléculas produzidas durante o seu desenvolvimento. Estas estruturas incluem anticorpos anti-idiotípicos, células T anti-idiotípicas, anticorpos que regulam inibição por "feedback", e citocinas (por exemplo: TGF- β) com efeito inibitório na ativação e função efetora de linfócitos e outras células.

Algumas citocinas produzidas na resposta imune natural ou no início da resposta específica podem influenciar a diferenciação da célula T CD4⁺ em célula TH1 ou TH2: a IL-12 produzida por células dendríticas ou por macrófagos ativados induz ao desenvolvimento de células TH1, enquanto que a IL-4 secretada durante a ativação inicial dos linfócitos T CD4⁺ favorece a indução de células TH2. Células TH1 e células TH2 secretam padrões diferentes de citocinas e, portanto, regulam a resposta imune de maneira totalmente distinta. Já que a natureza e magnitude da resposta imune podem ser determinadas pela concentração relativa de diferentes citocinas presentes no local da ativação imune, é possível que diversas populações de células T (células TH1, células TH2, linfócitos T produtores de TGF- β etc.) pos-

sam suprimir respostas imunes diferentes, de maneira que células supressoras parecem não existir como uma população celular única ou exclusiva. Além disso, os próprios linfócitos T CD8⁺ (e alguns CD4⁺) podem lisar células diretamente envolvidas na imunidade, contribuindo para a inibição da resposta imune.

RESPOSTA ALOGÊNICA

A ampla expressão das moléculas MHC na superfície de células é devida ao seu papel crítico no sistema imune normal, apresentando antígeno na forma de peptídeo para os linfócitos T. O papel das moléculas MHC como aloantígenos é, portanto, incidental.

A resposta imune que se desenvolve frente a moléculas MHC alogênicas (não-próprias) é rápida e muito potente, mediada principalmente por linfócitos T e designada resposta alogênica ou aloimune, ou, ainda, aloreatividade.

Rejeição de aloenxerto resulta geralmente do reconhecimento do tecido transplantado por linfócitos T CD4⁺ e linfócitos T CD8⁺. A reação de cultura mista de linfócitos (MRL) *in vitro* tem sido utilizada para se estudar a base celular do reconhecimento alogênico pelas subpopulações de linfócitos T. Neste teste, foi constatado que 1 a 10% de todas as células T de um indivíduo respondem à estimulação por células de outro indivíduo alogênico (MHC não-idêntico). A intensa resposta proliferativa que ocorre resulta de células T CD4⁺ reconhecendo diferenças em moléculas classe II na célula estimuladora, enquanto as células T citotóxicas que surgem na reação são predominantemente células T CD8⁺ que reconhecem diferenças em moléculas classe I.

A natureza exata da resposta das células T a moléculas MHC não-próprias é ainda controversa: as células T podem reconhecer as moléculas MHC alogênicas diretamente ou podem reconhecer peptídeos que são apresentados por moléculas MHC não-próprias mas não por moléculas MHC próprias; ambas as formas de reconhecimento (direto e indireto) podem ocorrer simultaneamente.

No caso do aloenxerto que difere do hospedeiro nos *loci* classe I e classe II, as duas populações de linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ são ativadas pelo reconhecimento de aloantígenos do enxerto. Os linfócitos T CD8 reconhecem as moléculas MHC classe I alogênicas presentes em todas as células do enxerto. Porém, sua diferenciação em célula efetora depende de células apresentadoras de antígeno profissionais presentes no enxerto. Tais células fornecem coestimuladores que contri-

buem diretamente para a diferenciação dos linfócitos T citotóxicos, aumentando também a produção de citocinas pelos linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺. Em uma resposta anti-enxerto, as principais células apresentadoras de antígeno parecem ser as células dendríticas residentes no interstício do enxerto.

A importância de células apresentadoras de antígeno na estimulação da resposta imune alogênica *in vivo*, tem sido demonstrada em experimentos com roedores. A remoção dos chamados "leucócitos passageiros" do enxerto antes do transplante propicia rejeição mais lenta ou mesmo aceitação do enxerto na vigência de diferenças MHC. Contudo, não houve sucesso nas tentativas de remoção de tais células em transplante humano. A provável explicação é que, em humanos, e não em roedores, as células endoteliais do enxerto expressam constitutivamente moléculas MHC Classe I e Classe II, exercem função coestimuladora, ativam linfócitos T alorreativos e são, portanto, suficientes para iniciar rejeição do enxerto, mesmo na ausência de leucócitos passageiros.

A produção de aloanticorpos, ou seja, anticorpos contra moléculas MHC alogênicas, parece envolver mecanismo semelhante ao de linfócitos B reativos a outras proteínas estranhas.

Linfócitos T alorreativos, CD4⁺ e CD8⁺, e aloanticorpos constituem as estruturas imunológicas efetoras que causam rejeição do enxerto por meio de mecanismos diferentes. Os linfócitos T citotóxicos alorreativos, principalmente de fenótipo CD8⁺, lisam diretamente células endoteliais e do parênquima do enxerto. Linfócitos T auxiliares alorreativos, principalmente de fenótipo CD4⁺, podem recrutar e ativar macrófagos, iniciando lesão do enxerto por uma reação de hipersensibilidade do tipo tardia. Os aloanticorpos se ligam ao endotélio, ativam o sistema de complemento e lesam os vasos sanguíneos do enxerto.

EFEITO TRANSFUSÃO – PROVÁVEIS MECANISMOS

O sangue, sendo uma mistura de várias substâncias, pode interagir com o sistema imune de várias maneiras. Tanto os componentes celulares quanto o plasma podem produzir imunossupressão⁷³.

Inicialmente, tentou-se explicar o efeito benéfico das transfusões como uma simples casualidade, uma coincidência estatística. Os maus respondedores seriam eliminados por se tornarem sensibilizados pelas transfusões. Entretanto, a demonstração do efeito benéfico na sobrevivência de receptores HLA idênticos aos seus doadores, a incidência de infecção pós-operatória^{74,75} e recorrência

de tumores^{76,77} em pacientes com múltiplas transfusões parecem reforçar a idéia de que o efeito imunossupressor das transfusões é mediado imunologicamente.

Atribuir o efeito transfusão a um estado de tolerância específica para o antígeno do doador não explica o aumento de sobrevida induzido por transfusões ocasionais e inespecíficas no pré-transplante, nem o ainda controverso efeito sobre o crescimento de tumores. É possível que a transfusão interfira na resposta imune de uma maneira global, promovendo alterações inespecíficas e específicas.

A presença dos leucócitos no produto transfundido é fundamental para obtenção do efeito protetor⁷⁸. Grande parte dos efeitos transfusionais está relacionada à administração de componentes celulares.

As alterações inespecíficas na função da célula mononuclear incluem: alteração da função do macrófago⁷⁹, diminuição da atividade da célula NK⁸⁰, diminuição da relação de célula T auxiliadora/T supressora⁸⁰.

Após a transfusão, ocorre uma alteração na função do macrófago com conseqüente apresentação inadequada do antígeno e aumento da produção de prostaglandina E2 (PGE2)⁸¹. PGE2 regula a expressão de antígenos de classe II e a função apresentadora do antígeno⁸² inibe produção de IL-2⁸³ e a resposta da célula-alvo à IL-2⁸⁴. A IL-2 produzida pela célula T auxiliadora é necessária para a ativação e proliferação de célula T e geração de célula T citotóxica. A atividade de célula NK também depende de níveis adequados de IL-2⁸⁵. Após múltiplas transfusões, o efeito torna-se mais intenso e persistente. Níveis elevados de PGE-2 têm sido constatados até três meses pós-transfusão⁸⁶.

Na primeira semana pós-transfusão, há uma diminuição da função da célula supressora inespecífica, seguida de aumento que persiste por três a cinco meses⁸⁷. Este efeito torna-se mais persistente após várias transfusões. A célula supressora inibe a destruição mediada por célula doador-específico⁸⁸ e a resposta humoral aloantigênica⁸⁹. Persistência de células supressoras induzida pela transfusão pode determinar um efeito imunossupressor duradouro, explicando a prolongada imunossupressão em pacientes transplantados pré-tratados com transfusão⁷⁹.

A endocitose e lise de célula vermelha transfundida podem promover supressão de resposta imune à estimulação antigênica⁹⁰ na sua fase de reconhecimento, provavelmente comprometendo a função do macrófago⁹⁰.

Redução do nível de fibronectina que ocorre pós-transfusão habitual não costuma ser intensa e, conseqüentemente, não justificaria a melhora da sobrevida.

Com relação aos mecanismos específicos, podemos lembrar a "deleção" ou inativação clonal e a geração de anticorpo antiidiotipo e células supressoras específicas. A "deleção" clonal foi defendida por Terasaki a partir da experiência em que transferência de células linfóides normais singênicas a hospedeiro tolerante levou à total rejeição do transplante de pele bem estabelecido durante três semanas. "Deleção" clonal ou inativação promovem aumento de sobrevida, removendo ou incapacitando as células que poderiam rejeitar o rim. Portanto, há um mecanismo imunológico ativo suprimindo o sistema linfóide do hospedeiro. A "deleção" clonal não pôde ser confirmada em animais de experiência onde não foi usado imunossupressor^{91,92}. A ocorrência de "deleção" ou inativação clonal está na dependência de maior ou menor avidéz na interação entre a célula T e as APCs. Esta avidéz depende de alguns fatores: afinidade de ligação da molécula TCR para os epitopos antigênicos das APCs, densidade do antígeno na APC e eficiência da interação das moléculas complementares acessórias na célula T e na APC. Interação de baixa afinidade de célula T com APC pode refletir alteração quantitativa ou qualitativa das moléculas acessórias nas APCs e conduz à anergia. O estado de anergia é reversível mas pode tornar-se persistente se houver exposição constante ao antígeno⁷¹. Forte interação entre célula T e APC leva à tolerância via "deleção" clonal, enquanto fraca interação resulta em anergia.

Os anticorpos que se formam contra o enxerto ou o TCR podem estimular a resposta imune levando à formação de anticorpos de segunda geração que impedem a agressão ao enxerto. Este mecanismo, assim como a "deleção" clonal, supõe uma resposta primária à transfusão e uma resposta supressiva após a segunda exposição ao antígeno através do enxerto.

A geração de células supressoras específicas inicia-se com a apresentação do antígeno pelo macrófago à célula CD4. Esta célula transfere a informação à célula CD8, que secreta fatores solúveis necessários para o desenvolvimento da célula T supressora. Antígenos MHC presentes no enxerto são também necessários para ativar células supressoras aloespecíficas.

A transfusão específica promove alteração da fase proliferativa da resposta ao aloantígeno do órgão doado. Como a resposta em cultura mista reflete a ativação e proliferação da célula T auxiliadora, é válido deduzir que a resposta deste linfócito ao antígeno do doador é alterada pós-DST⁹³.

O ARMAZENAMENTO DO SANGUE E SUAS CONSEQÜÊNCIAS

À medida que o sangue envelhece, as células perdem sua capacidade funcional e viabilidade, tornando o produto sanguíneo menos imunogênico. Sangue armazenado por mais de 15 dias reduz a incidência de aloimunização, podendo resultar em indução de anergia da célula T do receptor e conseqüente imunossupressão⁷³.

Leucócitos e plaquetas são menos estáveis do que as células vermelhas. São destruídos rapidamente durante a armazenagem causando acúmulo de metabólitos (leucócitos: elastases⁹⁴, fosfatase ácida⁹⁴, histamina⁹⁵; plaquetas: serotonina⁹⁶ e ácido aracdônico) que podem ser nocivos para as hemácias. Mediadores biológicos, como as citocinas, sintetizadas pelos leucócitos, também se acumulam durante a armazenagem⁹⁷.

Os granulócitos liberam metabólitos oxidativos e se deterioram rapidamente. Com 24 horas de armazenagem, mostram alterações profundas na sua atividade bactericida e quimiotóxica e ativam seu aparelho oxidativo. Aos sete dias de armazenamento, mostram sinais evidentes de dano. Com 10 dias, a destruição é total, com perda da maioria das organelas celulares, vacuolização, dissolução do núcleo e fragmentação da membrana⁹⁸. Por volta de 14 dias, algumas células mononucleares desaparecem.

Durante o armazenamento de sangue total a 4°C, as células mononucleares perdem progressivamente a habilidade de responder a Con-A com proliferação de célula T⁷³. Com 13 dias, as alterações metabólicas e funcionais resultam em incapacidade de prover o sinal co-estimulatório, o que provavelmente ocorre por simples perda de viabilidade do linfócito⁷³.

Durante a armazenagem, os antígenos HLA podem ser encontrados em forma solúvel em lipoproteínas do plasma⁹⁹ ou em fragmentos de leucócitos e micropartículas. Fragmentos de leucócitos armazenados durante 35 dias expressam antígenos de classe I e II. Estes fragmentos não têm capacidade de estimular linfócitos em cultura mista¹⁰⁰; conseqüentemente, pode-se inferir que tais fragmentos não têm habilidade para desencadear resposta celular aloimune.

A hemácia, no seu processo de envelhecimento, sofre uma série de alterações morfológicas e funcionais, muitas das quais, ou talvez todas, a preparem para ser fagocitada. A forma e o tamanho alteram-se¹⁰¹. Há aumento da viscosidade interna e da membrana. A densidade aumenta e cai a resistência osmótica¹⁰¹. Alterações metabólicas também ocorrem. Há diminuição progressiva da

atividade enzimática com redução da piruvato quinase, aldolase, hexoquinase e aspartato aminotransferase¹⁰². Há diminuição do conteúdo de lípidos, principalmente fosfolípidos¹⁰¹, e de potássio intracelular¹⁰³. Paralelamente, ocorrem modificações que aparentemente a tornam imunogênica. A diminuição da concentração do ácido siálico na membrana é uma delas¹⁰⁴. É possível que a remoção do ácido siálico da célula senescente resulte em exposição do antígeno que se liga à IgG autóloga com subseqüente fagocitose das células vermelhas¹⁰⁵. Imunoglobulinas, principalmente IgG, ligam-se à membrana das células à medida que elas envelhecem. A presença destes anticorpos pode ser importante para a remoção seletiva de células senescentes pelo sistema retículo endotelial¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. O processo de envelhecimento leva, provavelmente como conseqüência das alterações de membrana, a reconhecimento e seqüestro do senecito ou hemólise espontânea e seqüestro.

Em 1986¹⁰⁹, foi descrita a presença de um antígeno na hemácia senescente que tem sido demonstrado na superfície de outras células, inclusive células do túbulo renal proximal. Este antígeno parece derivar da região metabolicamente ativa, denominada banda 3. O deficiente transporte de ânions dos eritrócitos velhos é condizente com o fato de que a fragmentação da referida região ocorre com o envelhecimento. A expressão do antígeno levaria à ligação com IgG e conseqüente remoção celular¹⁰⁹. É provável que a exposição do antígeno provocada pela degradação da banda 3 seja requerida para iniciar a ligação com o anticorpo, mas as outras alterações da membrana devem desempenhar papel importante na efetivação do processo. Não se sabe se o neoantígeno partilhado pelo túbulo renal tem participação de proteção específica no efeito das transfusões.

A fibronectina é uma glicoproteína do plasma (concentração 180 a 720mg/ml) que, além de desempenhar um papel na função do macrófago como mediador de fagocitose, é uma molécula de superfície envolvida em adesão celular, ativação e migração^{110,111}. Sangue armazenado contém microagregados de fibrina, leucócitos e plaquetas degenerados que se ligam à fibronectina no processo de opsonização causando redução importante de seus níveis no plasma¹¹², o que contribui para inadequada defesa pelas células retículo-endoteliais do hospedeiro e deficiente atividade do macrófago.

A perda da capacidade coestimulatória das células de sangue armazenado por 13 dias ou mais, como mostrou Mincheff⁷³, parece ser total e irreversível e, conseqüentemente, não pode ocorrer

rer aloimunização por transfusão de sangue com mais de 13 dias de armazenamento. Para haver a emissão do 2º sinal necessário para desencadear a resposta imune, é fundamental que haja células viáveis. Quando a apresentação é deficiente, ou feita por células outras que não as APCs profissionais, há indução de tolerância de célula T madura.

A perda de habilidade das APCs para apresentar antígeno no sangue envelhecido pode levar à imunossupressão, como constatado por Mincheff após transfusão de células necróticas¹¹³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TERASAKI PI: Beneficial effect of transfusion on kidney transplants. *Vox Sang* 57:158-160, 1989.
2. OPELZ G, SENGAR PPS, MICHEY MR, TERASAKI PI : Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 5:253-259, 1973.
3. OPELZ G, TERASAKI PI: Prolongation effect of blood transfusions on kidney graft survival. *Transplantation* 22:380-382, 1976.
4. OWEN RD: Immunogenetic consequences of vascular anastomosis between bovine twins. *Science* 102:400-401, 1945.
5. MEDAWAR PB: Immunity to homologous grafted skin, relationship between antigens of blood and skin. *B J Exp Path* 27:15-24, 1946.
6. STONE WH, CRAGLE RG, SWANSON EW, BROWN DG: Skin graft delayed rejection between pairs of cattle twins showing erythrocyte chimerism *Science* 148:1335-1336, 1965.
7. BILLINGHAM RE, SPARROW EM: The effect of prior intravenous injections of dissociated epidermal cells and blood on the survival of skin homografts in rabbits. *J Embryol Exp Morphol* 3:265-269, 1955.
8. DAUSSET J: Iso-leuco-anticorps. *Acta Haemat* 20:156-166, 1958.
9. KISSMEYER-NIELSEN F, OLSEN S, PETERSEN VP, FJELDBORG O: Hyperacute rejection of kidney allografts associated with preexisting humoral antibodies against donor cells. *Lancet* 2:662-665, 1966.
10. MILGROM F, LITVAK BI, KANO K, WITEBSKI E: Humoral antibodies in renal homograft. *JAMA* 198:226-230, 1966.
11. WILLIAMS GM, HUME DM, HUDSON Jr RP, MORRIS PJ, KANO K, MILGROM F: "Hyperacute" renal homograft rejection in man. *N Engl J Med* 279:611-618, 1968.
12. PATEL R, TERASAKI PI: Significance of the positive cross-match test in kidney transplantation. *N Engl J Med* 280:735-739, 1969.
13. DOSSETOR J B, MAC KINNON KJ, GAULT MH, MAC LEAN LD: Cadaver kidney transplants. *Transplantation* 5:844-853, 1967.
14. HUME DE: Kidney transplantation, in: *Human Transplantation*, edited by Rapaport FT, Dausset J, New York, Grune and Stratton, 1968, pp 110.
15. MORRIS PJ, TING A, STOCKER J: Leucocyte antigens in renal transplantation. I The paradox of blood transfusion in renal transplantation. *Med J Aust* 2:1088-1090, 1968.
16. van ES AA, MARQUET RL, van ROOD JJ, KALFF MW, BALNER H: Blood transfusions induce prolonged kidney allograft survival in Rhesus monkeys. *Lancet* 1:506-509, 1977.
17. OKASAKI H, MAKI T, WOOD ML, JONES S, MONACO AP: Prolongation of skin allograft survival in H-2 K and I region incompatible mice by pretransplant blood transfusion. *Transplantation* 32:111-115, 1981.
18. OPELZ G, TERASAKI PI: Dominant effect of transfusions on kidney graft survival. *Transplantation* 29:153-158, 1980.
19. PERSIJN GG, COHEN B, LANSBERGEN Q, van ROOD JJ: Retrospective and prospective studies on the effect of blood transfusions in renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 28:396-401, 1979.
20. PERDUE ST, TERASAKI PI: Effects of blood transfusions on renal transplants: considering exclusive blood products and donor relationship. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 20:253-262, 1983.
21. OPELZ G, MICKEY MR, TERASAKI PI: Blood transfusions and kidney transplants: remaining controversies. *Transplant Proc* 13:136-141, 1981.
22. OPELZ G, GRAVER B, TERASAKI PI: Induction of high kidney graft survival rate by multiple transfusions. *Lancet* 1:1223-1225, 1981.
23. WILLIAM KA, FRENCH ME, TING A, OLIVER D, MORRIS PJ: Perioperative blood transfusion improve cadaveric renal allograft survival in nontransfused recipient. A prospective controlled clinical trial. *Lancet* 1:104-106, 1980.
24. van ES AA, MARQUET RL, VAN ROOD JJ, BALNER H: Influence of a single blood transfusion on kidney allograft survival in unrelated Rhesus monkeys, *Transplantation* 26:325-330, 1978.
25. PERSIJN GG, van ROOD JJ: Operation day blood transfusion and renal transplantation. *Lancet* 1: 494-496, 1978.
26. WERNER-FAVRE C, JEANNET M, HARDER F, MONTADON A: Blood transfusions, cytotoxic antibodies and kidney graft survival. Preliminary results of a systematic transfusions protocol *Transplantation* 28:343-346, 1979.
27. HOURMANT M, SOULILLOU JP, BUI-QUANG D: Beneficial effect of blood transfusion - Role of the time interval between the last transfusion and transplantation. *Transplantation* 28:40-43, 1979.
28. NEWTON WT, ANDERSON CB: Planned preimmunization of renal allograft recipients. *Surgery* 74:430-436, 1973.
29. RINGDEN O, MÖLLER E, LUNDGREN G, GROTH CG: Role of MLC compatibility in intrafamilial kidney transplantation. *Transplantation* 22:9-17, 1976.
30. COCHRUM K, HANES D, POTTER D, PERKINS H, AMEND W, VICENTI F, IWAKI K, OPELZ G, TERASAKI PI, FEDUSKA N, SALVIATERRA O: Donor specific blood transfusions in HLA-D disparate related allografts. *Am Assoc Clin Histocompatibility Testing*, April 1980, ST. Louis.
31. SALVIATERRA Jr. O: Current strategy for donor-specific blood transfusions including a pre and post-transplant role for azathioprine. *Transplant Proc* 20(Suppl. 8):37-41, 1988.
32. SALVIATERRA Jr. O, MELZER J, POTTER D, GAROVOY M, VICENTI F, AMEND WJC, FEDUSKA NJ: A seven year experience with donor-specific blood transfusions : results and considerations for maximum efficacy. *Transplantation* 40:654-659, 1985.
33. SARTURI PS: Transfusão específica de sangue total fresco do doador vivo não relacionado para o receptor de transplante renal, S. Paulo, 1985 (tese de mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
34. OPELZ G, TERASAKI PI, GRAVER B, SASAKI N, LANGSTON M, COHN M, MICKEY MR: Correlation between number of pretransplant blood transfusions and kidney graft survival. *Transplant Proc* 11:145-147, 1979.
35. FEHRMAN I, GROTH CG, LUNGDRÉN G: Improved renal graft survival in transfused uremics. *Transplantation* 30:324-327, 1980.
36. SPEES EK, VAUGHN WK, WILLIAMS GM, FILO RS, MC DONALD JC: Effects of blood transfusion on cadaver renal transplantation. *Transplantation* 30:455-463, 1980.
37. MOEN T, ALBRECHTSEN D, FLAT-MARK A, JAKOBSEN A, JERVELL J, HALVORSEN S, SOLHEIM BJ, THORSBY E:

- Importance of HLA-DR matching in cadaveric renal transplantation. A prospective one-Center Study of 170 transplants. *N Engl J Med* 303:850-852, 1980.
38. van ROOD JJ, PERSIJN GG, PAUL LC, COHEN B, LANSBERGEN Q, GOULMY E, CLAAS FHJ, BALDWIN W AND VAN ESS, AA: Significant factors influencing kidney graft survival. *Transplant Proc* 13:900-903, 1981.
 39. BORLEFFS JCC, MARQUET RL, BALNER H: Pretransplant blood transfusions have an additive positive effect on kidney graft prognosis in D/DR matched Rhesus monkeys. *Transplantation* 32:48-51, 1981.
 40. ALBERT ED, SCHOLZ S, MEIXNER V, LAND W: HLA-A, B matching of pretransplant blood transfusion is associated with poor graft survival. *Transplant Proc* 13:175-177, 1981.
 41. SOULILLOU JP, BIGNON JD, PEYRAT MA, GUIMBRETIERE J, GUENEI J: Systematic transfusion in hemodialysed patients awaiting grafts. *Transplantation* 30:285-289, 1980.
 42. IWAKI Y, TERASAKI PI, PARK MS: Dilutions and specificity analysis of pretransplant sera. *Transplant Proc* 11:944-947, 1979.
 43. FERRAR GB, TOSI RM, AZZOLINA G: HL-A unresponsiveness induced by weekly transfusions of small aliquots of whole blood. *Transplantation* 17:194-200, 1974.
 44. ANDERSON CB, SICARD GA, RODEY GE, ANDERMAN CK, ETHEREDGE EE: Renal allograft recipient pretreatment with donor-specific blood and concomitant immunosuppression. *Transplant Proc* 15:932-942, 1983.
 45. SOLLINGER HW, GLASS NR, MILLER DT, BELZER FO: Comparizon between DST and DST plus Imuran in HLA-non-identical living-related transplants. *Transplant Proc* 16:8-10, 1984.
 46. van der KWAST TH, BIANCHI ATJ, BRIL H, BRENNER R: Suppression of antigraft immunity by preimmunization. 1-kinetic aspect and specificity. *Transplantation* 31:79-83, 1981.
 47. CHIU KM, FAANES RB, CHOI YS: Activation of specific suppressor cells with heat-treated allogeneic tumor cells. *Cell Immunol* 49:283-287, 1980.
 48. LAFFERTY KJ, MYSKO IS, COOLEY MA: Allogenic stimulation modulates the in vitro response of T cells to transplantation antigen. *Nature* 249:275-279, 1974.
 49. JUNG H Oh, Mc CLURE, HM, GALVÃO MM: Comparison of immunogenicity of fresh and stored blood. A study in rhesus monkeys. *Transplantation* 33:198-200, 1982.
 50. GALVÃO MM, LIMA MG, PERSOLE MB, MENDES NF, SABBAGA E: Diminuição do índice de sensibilização com transfusão de sangue armazenado doador-específico. *Rev Hosp Clin Fac Med S. Paulo* 42:305-307, 1987.
 51. OPELZ G: Improved kidney graft survival in non-transfused recipients. *Transplant Proc* 19:149-152, 1987.
 52. SOLLINGER HW, KALAYOGLU M, BELZER FO: Use of the DST protocol in living-unrelated donor-recipient combinations. *Ann Surg* 204:315-321, 1986.
 53. IWAKI Y, CECKA JM, TERASAKI PI: The transfusion effect in cadaver kidney transplants: Yes or No. *Transplantation* 49:56-59, 1990.
 54. OPELZ G: The role of HLA matching and blood transfusion in the cyclosporine era. *Transplant Proc* 21:609-611, 1989.
 55. SELLS RA, SCOTT MH, PRIETO M, BONE JM, EVANS GM, MILLAR R, HILLIS AN: Early rejection following donor-specific transfusion prior to HL-A mismatched living related renal transplantation. *Transplant Proc* 21:1173-1176, 1989.
 56. SANFILIPPO F, THACKER L, VAUGHN WK: Living-donor renal transplantation in SEOPF - The impact of histocompatibility transfusions and cyclosporine on outcome. *Transplantation* 49:25-29, 1990.
 57. FLYE MW, BURTON K, MOHANAHUMAR T, BRENNAN D, KELLER C, GOSS JA, SICARD GA, ANDERSON CB: Donor-specific transfusions have long-term beneficial effect for human renal allograft. *Transplantation* 60:1395-1401, 1995.
 58. LEONARD AA, JONHER M, LAGAAIJ EL: Complete withdrawal of immunosuppression in allograft recipients. A study in rhesus monkeys. *Transplantation* 61:1648-1651, 1996.
 59. KONERU B, HARRISON D, RIZWAN M, HOLLAND BK, IPPOLITO T, HOLMAN MJ, LEEVY CB: Blood transfusion in liver recipients: a conundrum or a clear benefit in the cyclosporine/tacrolimus era? *Transplantation* 63:1587-1590, 1997.
 60. OPELZ G, VANRENTERGHEN Y, KIRATE G, GRAY DW, HORSBURGH T, LACHANCE JG, LARGIADER F, LANGE H, VUJAKLIJA-STIPANOVIC K, ALVAREZ-GRANDE J, SCHOTT W, HOYER J, SCHNUELLE P, DESCOEUDRES C, RUDER H, WUJCIAK T, SCHWARZ V: Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients. *Transplantation* 63:964-967, 1997.
 61. BORDIN JO, HEDDLE NW, BLAJEHMAN: Biologic effects of leucocytes present in transfused cellular blood products. *Blood* 84(06):1703-1721, 1994.
 62. KRENSKY AM, WEISS A, CRABTREE G, DAVIS MM, PARRHAM P: T-lymphocyte-antigen interactions in transplant rejection. *N Engl J Med* 322:510-517, 1990.
 63. REES RC: Cytokines as biological response modifiers. *J Clin Pathol* 45:93-97, 1992.
 64. KAUSHANSKY K, KARPLUS AP: Hematopoietic growth factors: Understanding functional diversity in structural terms. *Blood* 82:3229-3232, 1993.
 65. AGGARWAL BB, POCSIK E: Cytokines: From clone to clinic. *Arch Biochem Biophys* 292:335-338, 1992.
 66. BLAJCHMAN MA: Cytokines in transfusion medicine. *Transfusion* 33:1-3, 1993.
 67. JANEWAY Jr. CA, CARDING S, JONES B, MURRAY J, PORTOLES P, RASMUSSEN R, ROJO J, SAIZAWA K, WEST J, BOTTOMLY K: CD4⁺ T cells: specificity and function. *Immunol Rev* 101:39-80, 1988.
 68. HEEMANN UW: Early events in acute allograft rejection: leucocyte/endothelial cell interactions. *Clin Transplant* 7:82-89, 1993.
 69. COSIO F: Adhesion molecules and the kidney in health and disease. *J Nephrol* 6: 22-32, 1993.
 70. MUELLER DL, JENKINS MK, SCHWARTZ RH: An accessory cell-derived costimulatory signal acts independently of protein kinase C activation to allow T cell proliferation and prevent the induction of unresponsiveness. *J Immunol* 142: 2617-2628, 1989.
 71. SPRENT J, GAO EK, WEBB SR: T cell reactivity to MHC molecules: Immunity versus tolerance. *Science* 248:1357-1363, 1990.
 72. MINCHEFF MS, MERYMAN HT: Costimulatory signals necessary for induction of T cell proliferation. *Transplantation* 49:768-772, 1990.
 73. MINCHEFF MS, MERYMAN HT, KAPOOR V, ALSOP P, WÖTZEL M: Blood transfusion and immunomodulation: A possible mechanism. *Vox Sang* 65: 18-24, 1993.
 74. WAYMACK JP, RAPIEN J, GARNETT D, TWEDDELL JS, ALEXANDER JW: Effect of transfusion on immune function in a traumatized animal model. *Arch Surg* 121:50-55, 1986.
 75. WAYMACK JP, WARDEN GD, ALEXANDER JW, MISKELL P, GONCE S: Effect of blood transfusion and anesthesia on resistance to bacterial peritonitis. *J Surg Res* 42:528-535, 1987.
 76. FRANCIS DMS, BURREN CP, CLUNIE GJA: Acceleration of B16 melanoma growth in mice after blood transfusion. *Surgery* 102:485-492, 1987.

77. SINGH SK, MARQUET RL, WESTBROCK DL, JECKEL J: Enhanced growth of artificial tumor metastases following blood transfusions: The effect of erythrocytes, leukocytes and plasma transfusion. *Eur J Cancer Clin Oncol* 23:1537-1540, 1987.
78. OPELZ G, TERASAKI PI: Poor kidney transplant survival in recipients with frozen-blood transfusions or no transfusions. *Lancet* 2:696-698, 1974.
79. STEPHAN RN, KISALA JM, DEAN RE, GEHA AS, CHAUDRY IH: Effect of blood transfusion on antigen presentation function and on interleukin-2 generation. *Arch Surg* 123:235-240, 1988.
80. KAPLAN J, SARNAIK S, GITLIN J, LUSHER J: Diminished helper/suppressor lymphocyte ratios and natural killer activity in recipients of repeated blood transfusions. *Blood* 64:308-310, 1984.
81. JACKSON V, TSAKIRIS D, TONNER E, BRIGGS JD, JUNOR BJR : In vitro prostaglandin E production following multiple blood transfusions in dialysis patients. *Transplant Proc* 17:2386-2388, 1985.
82. SNYDER DS, BELLER DI, UNANUE ER: Prostaglandins modulate macrophage Ia expression. *Nature* 299:163-165, 1981.
83. WALKER C, KRISTENSEN F, BETTENS F, De WECK AI: Lymphokine regulation of activated (G1) lymphocytes. 1-Prostaglandin E2-induced inhibition of interleukin 2 production. *J Immunol* 130:1770-1773, 1983.
84. BAKER PE, FAHEY JV, MUNCK A: Prostaglandin inhibition of T cell proliferation is mediated at two levels. *Cell Immunol* 61:52-61, 1981.
85. HEFENEIDER SH, CONLON PJ, HENNEY CS: In vivo interleukin 2 administration augments the generation of alloreactive cytolytic T lymphocytes and resident natural killer cells. *J Immunol* 130:222-227, 1983.
86. LENHARD V, GENSA D, OPELZ G: Transfusion - induced release of prostaglandin E2 and its role in the activation of T suppressor cells. *Transplant Proc* 17:2380-2382, 1985.
87. SMITH MD, WILLIAMS JD, COLES GA: The effect of blood transfusion on T-suppressor cells in renal dialysis patients. *Transplant Proc* 13:181-183, 1981.
88. SALVATIERRA O: Experiences and future considerations with donor specific blood transfusions in living-related transplantation. *Am J Kidney Dis* 1:119-123, 1981.
89. FEHRMAN I, RINGDEN O, MOLLER E: Is Cell-mediated immunity in the uremic patient affected by blood transfusion? *Transplant Proc* 13:164-166, 1981.
90. KEOWN PA, DESCHAMPS B: Improved renal allograft survival after blood transfusion: a non-specific, erythrocyte-mediated immunoregulatory process. *Lancet* 1:20-22, 1979.
91. FABRE JW, MORRIS PJ: The mechanism of specific immuno - suppression of renal allograft rejection by donor strain blood. *Transplantation* 14:634-640, 1972.
92. HALASZ NA, ORLOFF MJ, HIROSE F: Increased survival of renal homografts in dogs after injection of graft donor blood. *Transplantation* 2:453-458, 1964.
93. QUIGLEY RL, WOOD KJ, MORRIS PJ: Investigation of the mechanism of active enhancement of renal allograft survival by blood transfusion. *Immunology* 63:373-381, 1988.
94. JOCHUM M, MEMPEL W, FRITZ H: Release of granuloocyte lysosomal enzymes and concentrations of plasma factors in stored blood. International Society of Blood Transfusion Meeting (abstract), Munich, Germany, no P 9-02, 1984, pp 169.
95. FREWIN DB, JONSSON Jr, FREWIN CR: Influence of blood storage time and plasma histamine levels on the pattern of transfusion reactions. *Vox Sang* 56:243-246, 1989.
96. HARKE H, STIENEN G, RAHMAN S: Aprotinin - ACD - blood II. The effect of aprotinin on the release of cellular mediators and enzymes in banked blood. *Anaesthesist* 31:165-171, 1982.
97. BRECHER ME, PINEDA AA, TORLONE AS, HARBAUGH CA, EMERY RL, MOORE SB, CARMEN R, NELSON E: Prestorage Leukocyte depletion: Effect on leukocyte and platelet metabolites, erythrocyte lysis, metabolism and in vivo survival. *Semin Hematol* 28(Suppl 5):3-9, 1991.
98. HUMBERT JR, FERMIN CD, WINSON EL: Early damage to granulocytes during storage. *Semin Hematol* 28(Suppl 5):10-13, 1991.
99. CHARLTON RK, ZMIJEUSKI CM: Soluble HL-A7 antigen: localization in the B-lipoprotein fraction of human serum. *Science* 170:636-637, 1970.
100. DZIK S, SZUFLAD P, EAVES S: HLA antigens on leukocyte fragments and plasma proteins: prestorage leukoreduction by filtration. *Vox Sang* 66:104-111, 1994.
101. REVERBERI R, FERRARI L, FERRARI R, GALLUCCIO L, MORETTI M, MENINI C: Preparation and transfusion of young red blood cells. *Haematologica* 70:527-535, 1985.
102. BRACEY A, WAND Mc FARLAND F: Harvest of young red cells on an automated cell separator. *Transfusion* 24:330-332, 1984.
103. VETTORE L, De MATTEIS MC, ZAMPINI P: A new density gradient system for the separation of human red blood cells. *Am J Hematol* 8:291-297, 1980.
104. FREDMAN J: Membrane - bound immunoglobulins and complement components on young and old red cells. *Transfusion* 24:477-485, 1984.
105. KAZATCHKINE MD, FEARON DT, AUSTEN KF: Human alternative complement pathway: Membrane - associated sialic acid regulates the competition between F and BIH for cell bound C3 b. *J Immunol* 122:75-81, 1979.
106. KAY MMB :Mechanism of removal of senescent cells by human macrophages in situ. *Proc Natl Acad Sci USA* 72:3521-3525, 1975.
107. ALDERMAN EM, FUDENBERG HH, LOVINS RE: Binding of immunoglobulin classes to sub-populations of human red blood cells separated by density-gradient centrifugation. *Blood* 55:817-822, 1980.
108. ALDERMAN EM, FUDENBERG HH, LOVINS RE: Isolation and characterization of an age - related antigen present on senescent human red blood cells. *Blood* 58:341-349, 1981.
109. KAY MMB: Senescent cell antigen-A red cell aging antigen, in : *Red Cell Antigens and Antibodies*, edited by Garraty G, Arlington, VA American Association of Blood Banks, 1986, pp 35.
110. SNYDER EL, MOSHER DF, HEZZEY A, GOLENSKY G: Effect of blood transfusion on in vivo levels of plasma fibronectin. *J Lab Clin Med* 98:336-341, 1981.
111. SABA TM, BLUMENSTOCK FA, LANDABURU RH: Reversal of opsonic deficiency in surgical, trauma and burn patients by infusion of purified human plasma fibronectin. *Am J Med* 80:229-240, 1986.
112. SABA TM, JAFFE E: Plasma fibronectin (opsonic glycoprotein): Its synthesis by vascular endothelial cells and role in cardiopulmonary integrity after trauma as related to reticuloendothelial function. *Am J Med* 68:577-581, 1980.
113. MINCHEFF MS, GETSOV SI, MERYMAN HT: Mechanism of alloimmunization and immunosuppression by blood transfusions in an inbred rodent model. *Transplantation* 60:815-821, 1995.

DISFUNÇÃO PRECOCE DO ENXERTO RENAL

Hélady Sanders

Ana Francisca Franco de Oliveira

Álvaro Pacheco e Silva Filho



O transplante renal (Tx renal) é considerado atualmente a melhor modalidade de tratamento da insuficiência renal crônica terminal, pois proporciona melhor qualidade de vida e é a opção de menor custo^{1,2}. Nos últimos anos houve um aumento significativo na sobrevida do paciente e enxerto, em consequência do surgimento de drogas imunossupressoras mais eficazes e do acúmulo de maior experiência clínica das equipes transplantadoras. A sobrevida média do enxerto de doador cadáver é de 80% no primeiro ano pós-Tx renal. A disfunção precoce do enxerto (DPTx) está entre os fatores de risco que afetam a sobrevida do enxerto e do paciente. Além disso, a curto prazo, dificulta o manuseio do paciente, já que a necessidade de diálise, de técnicas invasivas para diagnóstico de rejeição e o risco aumentado de infecção, aumentam sua morbidade e mortalidade³. Conseqüentemente, aumenta o tempo de hospitalização e onera os custos^{4,5}. Neste capítulo, iremos discutir sua etiologia, manuseio e fatores prognósticos.

INCIDÊNCIA

A disfunção precoce do enxerto renal é definida como a insuficiência renal do enxerto nas primeiras 12 semanas após o Tx renal⁶. Sua incidência varia de 1 a 30% com doador vivo e, com doador cadáver, de 30 a 70%. São fatores que se relacionam com a DPTx: condições prévias do receptor (hemodinâmicas e imunológicas), tipo de doador (cadáver ou vivo), condição hemodinâmica do doador, número de transplantes (primeiro transplante ou retransplante) e existência de complicações urológicas e/ou vasculares^{7,8}.

A necrose tubular aguda (NTA) é causa importante de DPTx, ocorrendo em 30 a 70% dos Tx renais com doador cadáver e raramente em transplantes com doador vivo⁹. Em nosso Serviço, no período de 1983 a 1991, em 197 pacientes submetidos a Tx renal com doador cadáver, a incidência de NTA foi de 38,5%, enquanto, nos pacientes receptores de enxerto de doador vivo, a NTA ocorreu em apenas 4,6%.

As outras causas de DPTx, obstrutivas, imunológicas e vasculares, tiveram incidência de 3%, 2% e 1% respectivamente.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O diagnóstico etiológico da DPTx é dificultado pela multiplicidade dos fatores envolvidos na sua gênese: condição hemodinâmica do doador pré-nefrectomia, tempos de isquemia do enxerto (quente e fria), tempo de anastomose vascular, condição hemodinâmica do receptor pré-transplante, complicações vasculares e urológicas etc.⁸.

As causas de DPTx, como a insuficiência renal aguda dos rins nativos, podem ser classificadas em pré-renal, renal e pós-renal.

PRÉ-RENAL

A hipoperfusão renal secundária a hipovolemia é uma causa importante de oligoanúria no pós-operatório imediato de Tx renal. Pode ser desencadeada por hipovolemia do receptor prévia ao ato operatório, por hipovolemia relacionada ao ato cirúrgico ou pós-operatório imediato.

A prática de diálise com altas taxas de ultrafiltração na véspera do Tx renal, como medida

preventiva de hipervolemia no pós-operatório imediato, pode, por outro lado, ser causa de hipovolemia e suas conseqüências indesejadas.

Perdas sangüíneas, reposição volêmica inadequada e hipotensão secundária ao efeito de drogas anestésicas, passíveis de ocorrer durante o ato operatório, podem contribuir para comprometimento do estado de hidratação e DPTx.

No pós-operatório imediato, quando há diurese abundante, a inadequada reposição volêmica levando a balanço hídrico negativo é responsável por hipovolemia e DPTx por hipoperfusão renal. Além das perdas não repostas, há evidências de disfunção na hemodinâmica glomerular caracterizadas por diminuição do fluxo renal efetivo e taxa de filtração glomerular, mesmo naqueles doentes considerados euvolêmicos¹⁰. Da mesma forma que em rins nativos, situações clínicas que levam à diminuição do fluxo plasmático efetivo renal (perdas gastrintestinais, desidratação, insuficiência cardíaca etc.) podem também desencadear DPTx.

RENAL

As causas de DPTx de origem renal podem ser divididas em: necrose tubular aguda, imunológica, nefrotoxicidade e infecciosas.

Necrose tubular aguda

A necrose tubular aguda (NTA) pós-Tx renal é definida como a necessidade de diálise na primeira semana pós-transplante renal, mesmo sem confirmação histológica, desde que sejam excluídas rejeição aguda e/ou complicações cirúrgicas¹¹. A NTA é uma das principais causas de DPTx e sua etiologia é multifatorial. Os fatores que contribuem para o desenvolvimento de NTA podem estar relacionados ao doador, ao receptor e ao ato operatório¹²⁻¹⁶.

A principal causa de NTA é a lesão renal decorrente da isquemia e reperfusão. Durante a isquemia, o tecido renal é privado do suprimento de oxigênio, o que leva a um rápido declínio da produção de energia, que seria o evento inicial para uma seqüência de fenômenos. A privação de ATP leva à disfunção da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, com conseqüente edema e roturas mitocondrial e nuclear; há influxo de cálcio e ativação de fosfolipases e proteases; os níveis de xantino-oxidase e seu substrato, a hipoxantina, elevam-se e podem gerar o radical livre superóxido, promotor de peroxidação lipídica; células tubulares (destacadas ou mortas) e debris celulares obstruindo a luz tubular desencadeiam "feedback" tubuloglomerular, levando a vasoconstrição glomerular e diminuição

da taxa de filtração^{17,18}. Ao mesmo tempo que ocorre a isquemia, mecanismos citoprotetores são ativados, com o aumento na síntese de prostaglandinas vasodilatadoras e óxido nítrico e transcrição de genes ligados à regeneração^{18,19}. Aos leucócitos, é implicado papel de grande importância na lesão de isquemia/reperfusão renal. Evidências experimentais revelam que o uso de drogas antileucocitárias diminui acentuadamente a lesão isquêmica^{20,21}. Leucócitos ativados promovem liberação de citocinas, de enzimas, como proteases, elastases e mieloperoxidases, assim como de radicais livres de oxigênio. As citocinas liberadas, por exemplo interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral α (TNF- α), atraem mais células inflamatórias e são responsáveis por "up regulation" de moléculas de adesão. Moléculas, como os antígenos do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) classe I e II, são induzidas, facilitando, desta forma, a ativação de resposta imunológica específica ao aloenxerto²². Outra molécula de adesão, a ICAM-1 ("intracellular adhesion molecule 1"), expressa em células endoteliais, participa ativamente da adesão de linfócitos e neutrófilos à parede vascular, evento inicial para infiltração leucocitária vista no tecido renal após a isquemia. Estudos experimentais com anticorpos anti-ICAM-1 e com animais geneticamente deficientes em ICAM-1 mostram resultados animadores na diminuição da lesão renal decorrente de isquemia^{20,21}. Estes resultados sugerem um papel crítico dos leucócitos e moléculas de adesão (ICAM-1) na fisiopatologia da NTA²³.

A instabilidade hemodinâmica, freqüente em pacientes com morte encefálica, potenciais doadores de órgãos, pode iniciar a lesão isquêmica ao enxerto mesmo antes da retirada do órgão²⁴. Existe consenso que rins expostos a tempos de isquemia quente (tempo decorrente entre a clamping da artéria renal durante o ato operatório até o início da perfusão com solução de preservação) maiores que cinco minutos estão associados a maior incidência de NTA. Quando se utiliza doadores em parada cardíaca, onde o tempo de isquemia quente é alargado, fica claro o aumento da incidência de NTA, especialmente com tempo de isquemia quente maior que 10 minutos²⁵. A hipotermia, por reduzir a atividade metabólica renal, diminui a lesão causada pela isquemia. Assim, os rins são perfundidos e estocados a uma temperatura de 4°C, onde o metabolismo renal é reduzido em 90 a 95%. O tempo de isquemia fria (tempo entre o início da perfusão renal com solução de preservação até o início da anastomose vascular) está associado com aumento importante da incidência de NTA apenas após 24 horas^{26,27}. O

tempo de isquemia fria é fator limitante nos transplantes com doador cadáver, pois compreende o período necessário para o envio dos rins, quando utilizados por outros centros e, mais importante, é o tempo gasto para a seleção imunológica, localização e preparo do receptor do transplante. Na tentativa de se prolongar o tempo de isquemia fria, sem aumento dos danos renais, vários estudos têm tentado identificar melhores soluções de preservação renal²⁸.

A solução de preservação mais utilizada é a solução de Euro-Collins, com alta concentração de potássio, hiperosmolaridade e composição iônica semelhante à do líquido intracelular, o que contribui para estabilizar a membrana celular e prevenir o edema celular. A solução da Universidade de Wisconsin (UW), que acrescenta "glutathion", adenosina e alopurinol à solução de Euro-Collins, permite prolongar o tempo de isquemia fria sem conseqüente aumento na incidência de NTA²⁸⁻³¹.

Ainda é controverso se a perfusão pulsátil com máquina, comparada com a estocagem simples, apresenta vantagens em termos de diminuição da incidência de NTA ou aumento no tempo de preservação^{32,33}.

O tempo de anastomose vascular (tempo entre o início da anastomose dos vasos renais e reinício da perfusão sangüínea) é outra agressão isquêmica a que o enxerto renal está exposto, pois, neste período, o rim não recebe perfusão sangüínea e, ao mesmo tempo, a temperatura vai elevando-se. Tempos de anastomose maiores que 45 minutos estão relacionados a aumento da ocorrência de NTA³⁴.

O estado prévio de sensibilização do receptor a antígenos HLA está relacionado com aumento na incidência de NTA, mesmo na vigência de prova cruzada negativa^{22,35}. A seleção imunológica para o Tx renal é baseada na pesquisa e detecção de anticorpos pré-formados contra antígenos HLA do órgão a ser transplantado – prova cruzada. A sensibilização do receptor contra antígenos HLA pode ocorrer previamente ao Tx renal através de transfusões sangüíneas, gravidez ou transplantes anteriores.

Em estudo realizado na Disciplina de Nefrologia da UNIFESP com 50 Tx renais pareados vindos de 25 doadores cadáveres, onde um rim desenvolveu NTA e o outro não, observou-se que os pacientes que desenvolveram NTA apresentavam níveis estatisticamente mais elevados de atividade contra painel de antígenos HLA e maior número de transfusões prévias³⁶. Estes resultados confirmam o envolvimento de fatores imunológicos na NTA pós-Tx renal.

Idade avançada (> 55 anos), doadores de múltiplos órgãos, instabilidade hemodinâmica e doadores que apresentaram parada cardiorrespiratória são também fatores associados ao desenvolvimento de NTA³⁷⁻⁴⁰.

Imunológica

A rejeição hiperaguda no Tx renal é hoje muito rara. Ela ocorre quando há incompatibilidade ABO ou anticorpos pré-formados contra antígenos do enxerto detectáveis na prova cruzada, sendo, portanto, potencialmente prevenível. A suspeita clínica é feita quando, após o desclampe vascular, observa-se enxerto de aspecto escurecido e consistência amolecida, seguidos de anúria. Na histologia renal observa-se microtrombos ocluindo pequenas artérias e glomérulo, infiltração por células inflamatórias e necrose renal.

Rejeição acelerada ocorre nos primeiros dias após Tx renal e caracteriza-se clinicamente por perda rápida e progressiva da função renal, que usualmente não responde ao tratamento para rejeição aguda. É causada por mecanismo celular ou humoral, neste último caso secundária a níveis baixos de anticorpos pré-formados, com prova cruzada negativa, ou à presença de anticorpos contra antígenos endoteliais. O diagnóstico é feito por biópsia do enxerto, onde encontramos infiltrado celular intersticial menos intenso que na rejeição aguda e, freqüentemente, vasculite necrotizante.

A rejeição aguda, caracterizada por diminuição de diurese, aumento da creatinina, aumento de peso e febre, também é causa de DPTx. Ela ocorre devido à imunidade celular e, à biópsia, revela infiltrado linfomononuclear típico, com agressão tubular.

Como já referido, fatores imunológicos do receptor, como o estado de sensibilização prévio ao Tx renal, parecem exercer efeito sinérgico com a isquemia no aumento da incidência de NTA^{22,35}.

Nefrotoxicidade

As drogas potencialmente nefrotóxicas (antibióticos, bloqueadores H2, antiinflamatórios não-hormonais, inibidores da enzima de conversão etc.) devem, sempre que possível, ser evitadas no pós-Tx.

A ciclosporina A (CSA), uma das drogas imunossupressoras mais utilizadas em Tx renal, causa vasoconstrição na arteríola aferente levando a diminuição do fluxo sangüíneo glomerular. Muitos centros evitam utilizar a CSA no pós-Tx imediato naqueles pacientes que evoluem com NTA, levand

do em consideração que o efeito na hemodinâmica glomerular poderia prolongar a NTA. A nefrotoxicidade aguda da CSA é potencialmente reversível, com alteração apenas funcional, e é independente do nível sanguíneo dosado. O quadro clínico pode ser semelhante ao da rejeição aguda e as duas entidades, confundidas.

Em nosso serviço, utilizamos a CSA desde o pós-Tx imediato, mesmo nos pacientes que desenvolvem NTA, não sendo observado aumento na duração do período de NTA⁴¹.

Recentemente, foi posta no mercado uma nova preparação farmacológica de CSA, que difere da anterior por utilizar um tipo diferente de veículo com microemulsão da droga em partículas. Estudos farmacocinéticos sugerem uma maior biodisponibilidade da CSA com o novo veículo, porém será necessário maior tempo de utilização para avaliar especialmente os efeitos nefrotóxicos desta nova preparação.

Complicações vasculares

A trombose dos vasos do enxerto renal, artéria e veia renais, também é causa de DPTx. Em geral, ocorre nos primeiros dias após o Tx renal, associada a dificuldades técnicas, como artérias e/ou veias múltiplas, e algumas vezes está associada a episódios de rejeição aguda. Na trombose arterial, ocorre parada abrupta da diurese e pronto aumento nos níveis de creatinina. Além destes sintomas, a trombose venosa, o aumento e dor no enxerto e hematúria maciça podem também estar presentes⁴².

A estenose da artéria do enxerto está presente em cerca de 40% dos enxertos, porém apenas quando atinge níveis de 90% de obstrução pode causar disfunção do enxerto⁸.

Infecção

A infecção do trato urinário é freqüente após o Tx renal e pode inclusive evoluir para pielonefrite aguda do rim transplantado e levar a DPTx. A septicemia bacteriana, especialmente cursando com instabilidade hemodinâmica, pode também cursar com disfunção do enxerto. As infecções virais, de forma menos freqüente, desencadeiam disfunção do Tx renal, como pode ser exemplificado pela infecção pelo citomegalovírus que eventualmente altera a função renal⁴²⁻⁴⁴.

PÓS-RENAL

As causas de DPTx de etiologia pós-renal podem ser divididas em obstrutivas, fístula urinária e linfocele.

Obstrutivas

A hematúria macroscópica é comum no pós-operatório imediato do Tx renal, pode inclusive apresentar-se com coágulos e obstruir o ureter do enxerto ou a sonda vesical. Outra situação em que a hematúria macroscópica com coágulos pode causar obstrução, oligoanúria e disfunção do enxerto é após a biópsia do rim transplantado. A fibrose do ureter do enxerto algumas vezes ocorre após isquemia do ureter; infecção ou rejeição também pode ser responsável por DPTx⁸. A obstrução extrínseca da via urinária pode decorrer de fibrose periureteral secundária ao processo de cicatrização após linfocele ou rejeição do enxerto. O hematoma perirrenal decorrente de sangramento do enxerto ou da loja renal é outra causa de compressão extrínseca e de DPTx, que ocorre nas primeiras semanas pós-Tx renal.

Fístula urinária

Atualmente tem incidência menor que 5% e é secundária a necrose do ureter distal decorrente de dificuldade técnica na anastomose ureterovesical. A causa subjacente principal é a deficiência de suprimento sanguíneo arterial ao ureter do enxerto e tem maior incidência nos enxertos com múltiplas artérias renais, particularmente com artérias polares inferiores⁸. Por esta razão, atenção especial deve ser dada ao enxerto durante a nefrectomia para a manutenção da irrigação sanguínea do ureter por meio da preservação da gordura perirrenal, periureteral e das artérias polares dirigidas para o pólo inferior renal⁴². Quando a fístula urinária ocorre nos primeiros dias após o Tx renal, está associada a falha técnica do procedimento cirúrgico e, quando acontece após a primeira semana, deve-se suspeitar ser decorrente de lesão isquêmica ureteral.

Linfocele

É uma coleção linfática decorrente da lesão de vasos linfáticos seccionados e inadequadamente ligados durante o procedimento cirúrgico, que ocorre, geralmente, nos primeiros seis meses após o Tx renal numa freqüência de 10%. As grandes linfocelos causam DPTx por compressão extrínseca do ureter e, ocasionalmente, podem desencadear incontinência urinária por compressão da bexiga.

PREVENÇÃO

Após a exposição dos vários mecanismos envolvidos na gênese da DPTx, muitas são as medidas que podem ser tomadas para sua prevenção. A

seleção imunológica realizada de forma eficiente, através de compatibilidade sangüínea ABO e prova cruzada negativa, é muito eficaz em prevenir a rejeição hiperaguda que, por esta razão, tornou-se muito pouco freqüente nos dias de hoje. Além disso, pacientes sensibilizados previamente a antígenos HLA, ou com fatores de risco para sensibilização, como politransusão e reatividade contra painel elevada, devem, na medida do possível, receber enxertos com mínimos tempos de isquemia, na tentativa de impedir a somação de fatores de risco para DPTx¹⁸.

No serviço de Tx renal da UNIFESP, doador e receptor são submetidos a esquema de hiper-hidratação com objetivo de evitar a DPTx decorrente da hipovolemia⁴⁵. O receptor recebe infusão hídrica endovenosa suficiente para manter o balanço hídrico positivo de 20 a 30ml/kg durante o ato cirúrgico. Furosemida endovenosa, na dosagem de 0,5 a 1mg/kg, é administrada logo após o desclame dos vasos do enxerto, com o objetivo de estimular a diurese, embora não seja claro se ela realmente melhora a função imediata ou se apenas aumenta a diurese de um enxerto que já teria bom funcionamento⁴⁶. O manitol a 20% é administrado na dosagem de 1ml/kg, também após o desclame dos vasos, objetivando seu efeito diurético, de "scavenger" de radicais livres de oxigênio e de prevenção do edema celular^{16,42,47-49}. No período pós-operatório imediato, a diurese é controlada de hora em hora e o débito urinário é repostado de maneira total até um volume máximo de 500ml/hora⁴².

Os doadores vivos recebem hidratação parenteral, com 2 litros de solução salina nas 12 horas precedentes a cirurgia, e são hidratados durante o ato operatório o suficiente para manutenção do débito urinário em torno de 200 a 400ml/h. Trinta minutos antes da nefrectomia, como forma de estimular a diurese no rim a ser transplantado, recebe 50 a 100ml de manitol a 20%.

Os doadores cadáveres são hiper-hidratados durante o período que precede a retirada dos órgãos, com o objetivo de manter a diurese horária em torno de 500ml. A hidratação nesta fase deve receber atenção redobrada, tendo em vista que estes pacientes desenvolvem diabetes insípido, o que torna a necessidade de líquidos para a hidratação muito maior.

A perfusão renal *in loco* é essencial durante a retirada de órgãos, especialmente quando se trata de doação de múltiplos órgãos, onde coração, pulmões e fígado são retirados antes dos rins. A perfusão renal é realizada através da cateterização da aorta e infusão de solução de preservação a partir do momento que ocorre a parada cardíaca

ou a ligadura da aorta para retirada do coração. Assim, o tempo de isquemia quente é reduzido a próximo de zero. Em seguida à retirada, os rins são novamente perfundidos em banco com solução de Collins II e estocados em recipientes adequados a 4°C. Tempos de isquemia fria prolongados, especialmente quando excedem 24 horas, têm sido implicados como fatores de risco independentes para NTA pós-Tx renal, por isso devemos tentar reduzi-los ao mínimo possível^{34,42,50,51}.

A sondagem de demora da bexiga por sonda vesical de três vias, mantida sob irrigação contínua com solução fisiológica, é útil em prevenir a obstrução urinária por coágulos de sangue. Outra medida simples, e também importante, é a adequada cauterização dos vasos sangüíneos e linfáticos perirrenais durante o ato cirúrgico, com o objetivo de se evitar a formação de hematomas e linfoceles nos pós-operatório.

É prática de alguns centros transplantadores evitar o uso de CSA logo após o Tx renal, na tentativa de se evitar a soma do potencial efeito nefrotóxico da droga a todas as agressões isquêmicas a que o enxerto está exposto, favorecendo assim o surgimento da DPTx. Baseado em evidências de que a nefrotoxicidade da CSA estaria relacionada ao nível sangüíneo mais elevado (pico), a administração da droga através de infusão parenteral contínua garante os níveis sangüíneos mais uniformes, excluindo-se as variações na absorção da droga e evitando-se o potencial efeito nefrotóxico^{8,41}.

MANUSEIO DO PACIENTE

A DPTx é um evento comum no Tx renal com doador cadáver, representa estresse adicional para o receptor e impõe a necessidade de medidas adicionais pela equipe médica.

DIAGNÓSTICO

A avaliação diagnóstica da DPTx requer integração de dados clínicos e laboratoriais e é semelhante à realizada na avaliação da IRA em pacientes não-transplantados.

Pré-renal

Muitas vezes os parâmetros clínicos que permitem avaliar o estado de hidratação são de difícil interpretação no paciente renal crônico. Alguns serviços optam por instalação de cateter venoso e monitorização da pressão venosa central. Outros dados que podem ser úteis incluem os níveis pressóricos, hematimetria e o peso. Na prática, a

presença de diurese após infusão de 1 a 2 litros de solução salina e correção do hematócrito confirmam a presença de DPTx de causa pré-renal.

Renal

A NTA pós-Tx renal caracteriza-se clinicamente por oligúria sem outros sintomas, devendo ser sempre suspeitada nas situações em que estão presentes os múltiplos fatores que podem desencadear-lá. Oligúria, associada a febre, hipertensão arterial e edema, sugere a presença de rejeição aguda. A nefrotoxicidade por CSA é, em geral, oligossintomática, enquanto na pielonefrite aguda estão presentes a febre, disúria e polaciúria.

A ultra-sonografia (US) renal é de grande utilidade no diagnóstico etiológico da DPTx. Na rejeição aguda, observa-se, à US, aumento no tamanho renal, edema das pirâmides renais, perda da diferenciação corticomedular; porém estes achados podem também estar presentes na NTA e na pielonefrite aguda. A US-Doppler permite a caracterização da resistência e dos fluxos vasculares do enxerto. O padrão de alta resistência em presença de patência dos fluxos vasculares é sugestivo de rejeição aguda e de NTA. A US-Doppler é também importante para descartar trombose dos vasos do enxerto (artéria e veia) e no diagnóstico da estenose da artéria renal.

A biópsia renal percutânea auxilia de forma mais precisa na determinação da causa de DPTx. No paciente oligúrico, o diagnóstico diferencial em bases clínicas entre NTA e rejeição é mais difícil, sendo possível inclusive a coexistência das duas condições, por isso aconselhamos a biópsia renal na primeira semana pós-Tx renal em presença de disfunção do enxerto, especialmente naqueles pacientes sensibilizados contra antígenos HLA. Desta forma, podemos diferenciar NTA isolada da NTA associada a um episódio de rejeição "silenciosa".

Em estudo realizado no Serviço de Transplante Renal da UNIFESP, avaliamos a deposição de oxalato de cálcio em pacientes submetidos a biópsia por disfunção precoce do enxerto. Encontramos depósitos de oxalato em 52% e, em 26% dos pacientes, este depósito foi classificado como moderado por escore quantitativo. A incidência de NTA foi estatisticamente maior no grupo com depósito moderado, 72% versus 23%, quando comparada com pacientes sem depósito de oxalato, e a análise multivariada por regressão logística mostrou associação independente entre os depósitos de oxalato e NTA. Além disso, a sobrevivência do enxerto no grupo com depósito de oxalato moderado foi afetada de forma negativa. Este es-

tudo mostra uma incidência elevada dos depósitos de oxalato em enxerto renal e sugere que representam um risco adicional para NTA e para diminuição da sobrevivência do enxerto renal⁵².

A biópsia aspirativa por agulha fina (BAAF), que tem a vantagem de ser menos invasiva, pode ser utilizada de maneira seqüencial, permitindo avaliação quantitativa e qualitativa das células que infiltram o enxerto, assim como a detecção de alterações nas células tubulares que sugeriram NTA ou nefrotoxicidade por CSA⁵³.

A cintilografia renal com DTPA-Tc⁹⁹ pode ser útil na diferenciação entre NTA e rejeição aguda e a sensibilidade do exame aumenta quando são realizadas avaliações seriadas⁵⁴.

A dosagem seqüencial de β_2 -microglobulina sérica, uma proteína globular cuja metabolização ocorre na célula tubular proximal, foi útil em nosso serviço no diagnóstico de rejeição aguda associada a NTA. Os níveis séricos dessa proteína mantiveram-se elevados de forma significativa, em pacientes com NTA e rejeição, em contraste com pacientes que apresentaram apenas NTA, nos quais a β_2 -microglobulina apresentou queda progressiva⁵⁵.

Os níveis sanguíneos de CSA devem ser acompanhados seriadamente, ajustando-se a dose para alcançar níveis entre 100-350ng/ml. Os efeitos nefrotóxicos são suspeitados na presença de níveis sanguíneos maiores que 400ng/ml, embora já possam estar presentes mesmo dentro da faixa de valores considerados adequados⁸.

O exame de urina e a urocultura devem ser realizados quando houver suspeita de infecção de trato urinário. O exame simples de urina pode também ser útil nos casos de recidiva precoce de glomerulopatia. Nos casos de infecção urinária de repetição, é necessário descartar obstrução do trato urinário ou refluxo vesicoureteral. Em pacientes com piora da função renal e febre a biópsia renal está indicada para diferenciação entre pielonefrite aguda e rejeição aguda⁸.

A arteriografia renal está indicada na suspeita de estenose e trombose da artéria renal⁴².

Pós-renal

A oligoanúria é a manifestação clínica mais marcante na DPTx de etiologia pós-renal. Outros sintomas que podem estar presentes no caso de linfocele são: presença de massa palpável na região do enxerto, edema do membro inferior ipsilateral ao enxerto e sintomas urinários por compressão vesical. Em geral, nos casos de fístula urinária, o quadro clínico é semelhante ao da linfocele, porém, os sintomas tendem a desenvolver-se de forma mais aguda e num período mais precoce do pós-operatório.

A US do enxerto permite diagnosticar a dilatação do sistema pielocalicial (hidronefrose), assim como a visualização de coleções ao nível da loja renal, que podem ser compatível tanto com linfocele como com a fístula urinária.

Para a diferenciação entre as duas condições é necessária a punção da coleção perirrenal, guiada por US, para posterior caracterização do líquido coletado, se linfa ou urina. O diagnóstico diferencial pode ser facilmente feito através da dosagem de creatinina, sódio e potássio do líquido⁸. A punção permite também descartar a possibilidade de hematoma perirrenal.

A cistografia retrógrada com contraste permite a visualização de extravasamento do material contrastado para fora do trato urinário, confirmando assim a hipótese de fístula do trato urinário. A cistoscopia pode ser útil nos casos de hematuria macroscópica com suspeita de obstrução do ureter do enxerto por coágulos.

TRATAMENTO

Pré-renal

As medidas terapêuticas na DPTx de etiologia visam a normalização dos parâmetros hemodinâmicos, através da reposição hídrica adequada, manutenção da volemia, controle da hematimetria e da pressão arterial. Naqueles pacientes com disfunção miocárdica prévia ao Tx renal, para a obtenção do estado de euvolemia e perfusão renal adequada, pode ser necessário o uso de drogas cardiotônicas e vasoativas. Caso após estas medidas não haja diurese satisfatória, a administração de diuréticos de alça está indicada^{7,8}.

Renal

Uma vez estabelecido o diagnóstico de NTA, o tratamento indicado é basicamente de suporte, até a recuperação da função do enxerto. Torna-se necessária, portanto, a realização de procedimento dialítico, onde, na medida do possível, deve-se evitar a instabilidade hemodinâmica intradialítica, prevenindo lesão isquêmica adicional ao enxerto¹⁸.

A maior dificuldade de manuseio de pacientes que evoluem com NTA pós-Tx renal é o diagnóstico correto de rejeição aguda, que pode se associar ao quadro. Quando está presente a NTA, as manifestações clínicas sugestivas de rejeição (diminuição do volume urinário, aumento do volume do enxerto etc.), com exceção da febre, estão ausentes, tornando necessária a realização de procedimentos invasivos como a BAAF (biópsia aspirativa com agulha fina), determinação da

pressão intra-renal e a biópsia renal para assegurar o diagnóstico de rejeição aguda^{42,53,56}. Em nosso serviço, com o objetivo de surpreender rejeição aguda "silenciosa", submetemos à biópsia renal os pacientes sensibilizados ou com tempos de isquemia fria maiores de 24 horas, que persistem com NTA na primeira semana após o Tx renal, e a repetimos aproximadamente a cada sete dias caso o enxerto persista sem função.

Na rejeição aguda, a terapêutica utilizada é a pulsoterapia com corticóide, metilprednisolona por via endovenosa, na dose de 0,5 a 1g/dia, durante três a cinco dias. Caso, após este esquema, não haja recuperação da função do enxerto, torna-se necessária a realização, ou a repetição, da biópsia renal, a fim de que possa se caracterizar o processo com uma rejeição aguda tratada ou uma rejeição aguda córtico-resistente. No último caso, e também nos casos de rejeição aguda com comprometimento vascular, torna-se necessária terapia com anticorpos antilinfócitos, mono ou policlonais, por via endovenosa, por 10 a 14 dias.

A partir do diagnóstico de ausência de fluxo sanguíneo para o enxerto, por cintilografia, US ou arteriografia renal, está indicada a imediata reexploração cirúrgica, onde, confirmando-se a trombose arterial de origem técnica ou secundária à rejeição hiperaguda, o enxerto deve ser removido.

A nefrotoxicidade por CSA pode ser contornada através da diminuição da dose diária administrada da droga, acompanhada pelos níveis sanguíneos. A ausência de resposta a esta medida pode levar inclusive à necessidade de suspensão temporária da droga^{8,41}.

A pielonefrite aguda deve ser tratada com antibioticoterapia parenteral, orientada pela urocultura e antibiograma. Nos casos de infecção urinária de repetição, faz-se necessária antibioticoterapia profilática, além de investigação do fator urológico desencadeante⁴².

A estenose da artéria do enxerto, confirmada por arteriografia, deve ser corrigida com angioplastia ou ressecção cirúrgica do segmento vascular comprometido, dependendo da extensão e do grau de estenose⁸.

Pós-renal

A medida inicial frente a um paciente anúrico ou com oligúria severa, especialmente se desenvolvida de forma aguda, deve ser a confirmação do posicionamento correto da sonda vesical e também descartar sua obstrução¹⁸.

Nos pacientes com suspeita de fístula urinária, a sondagem vesical pode ser útil, pois leva a uma diminuição da pressão intravesical e a um menor

extravasamento de urina. Na maioria dos casos, porém, esta medida não é suficiente, tornando-se necessária a correção cirúrgica⁸.

A obstrução ureteral do enxerto deve ser tratada inicialmente com nefrostomia percutânea, que permitirá a drenagem de urina e normalização da função renal. A conduta definitiva pode ser a colocação de cateter do tipo duplo "J" ou a ressecção cirúrgica do segmento comprometido do ureter seguida de ureteropieloplastia (técnica de Gil-Vernet)⁵⁷⁻⁵⁹.

As linfoceles que levam a obstrução e DPTx deve ser tratadas inicialmente com esvaziamento por punção percutânea, guiada por US. Quando não se obtém bom resultado com a punção, pode-se optar por uma nova punção associada a instilação de substância esclerosante como PVPI (polivinil-pirrolidona iodo), com resultados variáveis. Linfoceles maiores ou que não respondem às medidas anteriores devem ser resolvidas através de marsupialização cirúrgica para a cavidade abdominal, onde o líquido pode ser reabsorvido⁴².

PROGNÓSTICO

A maioria dos estudos modernos indicam que a evolução para DPTx, secundária a NTA pós-Tx renal, é um importante e independente fator preditor de perda do enxerto, particularmente após a introdução da ciclosporina e na concomitância com episódios de rejeição aguda. Além disso, a duração da NTA e, ainda, a função do enxerto numa fase precoce pós-Tx, como formas de mensurar o grau de nefropatia isquêmica e potencial dano imunológico, correlacionam-se de forma importante com a sobrevida do enxerto renal a longo prazo^{18,50,60-65}.

Em nosso serviço, a NTA é um importante preditor para a sobrevida do enxerto renal. Em 214 transplantes renais consecutivos realizados no período de 1983 a 1991, a sobrevida do enxerto no primeiro ano após o Tx renal de pacientes que evoluíram com NTA foi de 55,5%, comparada com 88,8% no grupo sem NTA³⁶.

PERSPECTIVAS

Esforços têm sido concentrados para um melhor entendimento da fisiopatologia da lesão isquemia/reperfusão vista na NTA pós-Tx renal. Atenção especial tem sido dada a uma maior compreensão dos eventos celulares e moleculares envolvidos neste complexo processo, com o objetivo de se tentar encontrar pontos estratégicos de intervenção terapêutica.

Sob esta perspectiva, o desenvolvimento de novas soluções de perfusão, na tentativa de prolongar o tempo de isquemia fria sem conseqüente aumento na incidência de NTA, é um dos pontos de maior fertilidade²³.

Substâncias como fator atrial natriurético, que obtiveram bons resultados na prevenção da lesão isquêmica renal *in vitro*, infelizmente não alcançaram resultados semelhantes em pacientes com necrose tubular aguda em rins nativos⁶⁶.

Estudos experimentais sugerem papel crítico aos leucócitos e moléculas de adesão na fisiopatologia da lesão de isquemia/reperfusão e, portanto, implicar num valioso horizonte de opções terapêuticas o uso de drogas antileucocitárias^{20,21}. De fato, anticorpo anti-ICAM 1 ("intercellular adhesion molecule 1"), uma molécula de adesão presente em células endoteliais, que participa ativamente nas fases iniciais da ativação leucocitária, foi utilizado num estudo inicial em pacientes que receberam Tx renal com alto risco para DPTx (tempos de isquemia fria maiores que 24 horas). Os resultados revelaram melhor sobrevida do enxerto em um ano e menor incidência de NTA nos pacientes que receberam o anti-ICAM 1 quando comparada com os outros tratados de forma convencional⁶⁷.

A monitorização imunológica do enxerto e o desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras mais eficazes e menos eficazes são também outras perspectivas pertinentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SESSO RC, EISENBERG JMC, STABILE C, DRAIBE AS, AJZEN H, RAMOS OL: Cost-effectiveness analysis of the treatment of end-stage renal disease in Brazil. *Int J Technol Asses Health Care* 6:107-114, 1990.
2. WINEARLS CG, GRAY D: Chronic renal failure - renal replacement therapy, in: *Kidney Transplantation - Principles and Practice*, 4th ed, edited by Morris PJ, Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp 26-43.
3. BAUMA WD, TANG IYS, MADDUX MS, VEREMIS AS, POLLAK R, MOZES MF: Delayed graft function following cadaver renal transplantation in the cyclosporine era: analysis of acute rejection and graft survival. *Transplant Proc* 21(1):1276-1277, 1989.
4. ALMOND PS, TROPPEMAN C, ESCOBAR F, FREY DJ, MATAS AJ: Economic impact of delayed graft function. *Transplant Proc* 23(1):1304, 1991.
5. ROSENTHAL JT, DANOVITCH GM, WILKINSON A, ET- TINGER RB: The high cost of delayed graft function in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 51(5):1115-1118, 1991.
6. LIN EC, TERASAKI PI: Early graft function, in: *Clinical Transplants*, edited by Terasaki PI, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991, pp 401-423.
7. AMEND JN, VINCENT F, TOMLANOVICH SJ: The first two posttransplant months, in: *Handbook of Kidney Transplantation*, edited by Danovitch GM, Boston, Little, Brown and Company, 1992, pp 151-171.

8. RAWN JD, TLNEY NL: The early course of a patient with a kidney transplant, in: *Kidney Transplantation - Principles and Practice*, 4th ed, edited by Morris PJ, Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp 167-178.
9. BROPHY D, NAJARIAN JS, KJELLSTRAND CM: Acute tubular necrosis after renal transplantation. *Transplantation* 29(3):245-248, 1980.
10. LAVRIJSEN ATJ, GAILLARD CA, VAN KROONENBRUG MJP, HEIDENDAL GAK, DE LEEUW PW, HOOFF JP: Short-term renal hemodynamic changes in patients receiving a renal allograft. *Transplantation* 57(11):1661-1664, 1994.
11. KJELLSTRAND CM, CASALI RE, SIMMONS RL, SHIDEMAN JR, BUSELMEIER TJ, NAJARIAN JS: Etiology and prognosis in acute post-transplant renal failure. *Am J Med* 61:190-199, 1976.
12. KELLER H, FISCHER J, KIRSTE G, WILMS H: ATN influence on renal transplantation. *Transplant Proc* 21(1):1282, 1989.
13. MARGREITER R, BÖSMÜLLER M, SPIELBERG M, KÖNIGSRAINER A, DÜNSER M: Primary dysfunction of renal allografts as a risk factor. *Transplant Proc* 22(4):1373-1374, 1990.
14. NEUMAYER MM, EIS M, LINK M, WAGNER K: Factors influencing primary kidney graft function. *Transplant Proc* 18(3):506, 1986.
15. ONTARIO RENAL TRANSPLANT RESEARCH GROUP: Factors contributing to primary non function of cadaver kidney transplants. *Transplant Proc* 18(3):516-518, 1986.
16. RICHARDS KF, BELNAP LP, REES WV, STEVENS LE: Mannitol reduces ATN in cadaveric allografts. *Transplant Proc* 22(1):402, 1989.
17. FINN WF: Prevention of ischemic injury in renal transplantation. *Kidney Int* 37:171-182, 1990.
18. SHOSKES DA, HALLORAN PF: Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance. *J Urol* 155:1831-1840, 1996.
19. BONVENTRE JV, SUKHATME VP, BAMBERGER M, OUELLETTE AJ, BROWN D: Localization of the protein product of the immediate early growth response gene, Egr-1, in kidney after ischemia and reperfusion. *Cell Regul* 2:251-260, 1991.
20. KELLY KJ, WILLIAMS WW, COLVIN RB, BONVENTRE JV: Antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects the kidney against ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:812-816, 1994.
21. KELLY KJ, WILLIAMS WW, COLVIN RB, BEEHAN SM, SPRINGER TA, GUTIÉRREZ-RAMOS JC, BONVENTRE JV: Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury. *J Clin Invest* 97(4):1056-1063, 1996.
22. SHOSKES DA, PARFREY NA, HALLORAN PF: Increased major histocompatibility complex antigen expression in unilateral ischemic acute tubular necrosis in mouse. *Transplantation* 49(1):201-207, 1990.
23. KELLY KJ, BONVENTRE JV: Ischemia/reperfusion injury in transplantation, in: *Transplantation Biology: Cellular and Molecular Aspects*, edited by Tilney NL, Strom TB, Paul LC, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996, pp 257-274.
24. MARSHALL R, AHSAN N, DHILLON S, HOLMAN M, YANG HC: Adverse effect of donor vasopressor support on immediate and one-year kidney allograft function. *Surgery* 120(4):663-666, 1996.
25. HIRAGA S, KITAMURA M, ABE T, TAKEBAYASHI Y, KAKUTA T, OGAWA N, KITAJIMA N, HIDA M, SATOH T: Risk factors for the outcome of cadaveric renal transplantation with non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 28(1):209-211, 1996.
26. CACCIARELLI TV, SUMNRANI N, DIBENEDETTO A, HONG JH, SOMMER BG: The influence of cold ischemia and donor age on renal allograft outcome in the cyclosporine era. *Transplant Proc* 24(5):2044-2045, 1992.
27. CICCARELLI J, IWAKI Y, MENDEZ R, ASAI P, BOGAARD T, KHETAN U, MENDEZ RG: Effects of cold ischemia time on cadaver renal allografts. *Transplant Proc* 25(1):1543-1546, 1993.
28. ANAISE D, SHABTAI E, BAUMAN B, WALTZER WC, RAPAPORT FT: Objective numerical criteria of the severity of delayed graft function produced by different organ procurement and preservation techniques in renal transplantation. *Transplant Proc* 22(2):392-393, 1990.
29. HEFTY T, FRASER S, NELSON K, BARRY J, BENNETT W: Efficacy of UW vs Euro-Collins solution in paired cadaveric kidneys: a prospective study. *Transplant Proc* 23(5):2370-2371, 1991.
30. PLOEG RJ: Effect of preservation on results of cadaveric kidney transplantation. *Lancet* 340:129-137, 1992.
31. PLOEG RJ: Kidney transplantation with UW and Euro-Collins solutions. *Transplantation* 49(2):281-284, 1992.
32. KUMAR MAS, SAMHAN M, SABAWI NAL, ABDULLAH IHAL, SILVA OSG, ABOUNA GM: Preservation of cadaveric kidneys longer than 48 hours: comparison between Euro-Collins solution, UW solution, and machine perfusion. *Transplant Proc* 23(5):2393-2394, 1991.
33. TESI J, ELKHAMMAS EA, DAVIES EA, HENRY ML, FERGUSON RM: Pulsatile kidney perfusion for preservation and evaluation: use of high-risk kidney donors to expand the donor pool. *Transplant Proc* 25(6):3099-3100, 1993.
34. SHOSKES DA, CHURCHILL BM, McLORIE GA, KHOURY A: The impact of ischemic and immunologic factors on early function in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 50(5):877-890, 1990.
35. SHABTAI M, WALTZER WC, PULLIS CK, RAISBECK A, SHABTAI E, MALINOWSKI K, RAPAPORT FT: Correlation of pretransplant immune parameters with the rapidity of onset of acute rejection and renal allograft survival time. *Transplant Proc* 22(4):1917-1919, 1990.
36. OLIVEIRA AFF, SANDERS HM, MOURA LAR, PESTANA JOM, PACHECO-SILVA A: Risk factors and prognosis of posttransplant acute tubular necrosis. *Ren Fail* 19(2):267-269, 1997.
37. PIRSCH JD, D'ALESSANDRO AM, SOLLINGER HW, HOFFMANN RM, ROECKER E: The effect of donor age, recipient age, and HLA match on immunological graft survival in cadaver renal transplant recipients. *Transplantation* 53(1):55-59, 1992.
38. VENKATESWARA RK, BERTRAM L, ODLUND MD, NEY AL, ANDERSEN RC: Influence of cadaver donor age on posttransplant renal function and graft outcome. *Transplantation* 49(1):91-95, 1990.
39. WALASZEWSKI J, ROWINSKI W, ZAWADZKI A, CHMURA A, KOWALCZYK J: The influence of preagonal hemodynamic disturbances in the donor on the incidence of acute tubular necrosis after cadaveric kidney transplantation. *Transplant Proc* 22(4):1381, 1990.
40. WIENAND P, SCHRODER T, STIPPEL D, BALDAMUS C: Which donor factors have an influence on recipient and graft survival? Retrospective analysis of 308 renal transplants at a single center. *Transplant Proc* 23(5):2560-2562, 1991.
41. TEDESCO Jr HS, PACHECO-SILVA A, PEREIRA AB, AJZEN H, MEDINA JOP: Uso da ciclosporina A (CSA) em transplante renal com doador cadáver: influência na função renal inicial e a longo prazo. *J Bras Nefrol* 15(3):71-81, 1993.
42. PESTANA JOA, RAMOS OL, AJZEN H: Guia clínico para o transplante renal. *J Bras Nefrol* 14(2):66-86, 1992.
43. COHEN J, HOPKIN J, KURTZ J: Infectious complications after renal transplantation, in: *Kidney Transplantation - Principles and Practice*, 4th ed, edited by Morris PJ, Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp 364-389.
44. KENNEDY CA, PANOSIAN CB: Infectious complications of kidney transplantation, in: *Handbook of Kidney Transplantation*, edited by Danovitch GM, Boston, Little, Brown and Company, 1992, pp 209-238.

45. DAWIDSON I, PETERS P, SAGALOWSKY D, ABSHIER D, COORPENDER L: The effect of intraoperative fluid management on the incidence of acute tubular necrosis. *Transplant Proc* 19(1):2056-2057, 1987.
46. LACHANCE SL, BARRY JM: Effect of furosemide on dialysis requirement following kidney transplantation. *J Urol* 133:950-953, 1985.
47. HOISTMA AJ, GROENEWOUD AF, BERDEN JHM, LIER HJJ, KOENE RAP: Important role for mannitol in the prevention of acute renal failure after cadaveric kidney transplantation. *Transplant Proc* 19(1):2063-2064, 1987.
48. LAUZURICA R, TEIXIDÓ J, SERRA A, TORQUET P, BONET J, BORRÁS M, ROMERO R, CARALPS A: Hydration and mannitol reduce the need for dialysis in cadaveric kidney recipients treated with Cya. *Transplant Proc* 24(1):1373-1374, 1992.
49. FLORES J, DIBONA DR, BECK DH, LEAF A: The role of cell swelling in ischemic renal damage and protective effect of hypertonic solute. *J Clin Invest* 51:118-123, 1972.
50. HALLORAN PF, APRILE M, FAREWELL V, LUDWIN D, SMITH EK, TSAI SY, BEAR RA, COLE EH, FENTON SS, CATRAN DC: Early function as the principal correlate of graft survival. A multivariate analysis of 200 cadaveric renal transplants treated with a protocol incorporating antilymphocyte globulin and cyclosporine. *Transplantation* 46(1):223-229, 1988.
51. MERKUS JW, HOISTMA AJ, KOENE RA: Detrimental effect of acute renal failure on the survival of renal allografts: influence of total ischemia time and anastomosis time. *Nephrol Dial Transplant* 6:881-886, 1991.
52. SANDERS H, PACHECO-SILVA A: Oxalato de cálcio em transplante renal. *J Bras Nefrol* 19(4):447-449, 1997.
53. DANOVICHTH GM, NAST CC, WILKINSON A, ROSENTHAL T: Evaluation of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of renal transplant dysfunction. *Am J Kidney Dis* 16:206-210, 1991.
54. SHANAHAN WS, KLINGENSMITH WC III, WEIL R III: 99mTc-DTPA renal studies for acute tubular necrosis: specificity of dissociation between perfusion and clearance. *Am J Roentgenol* 136:249-254, 1981, 1981.
55. PACHECO-SILVA A, NISHIDA SK, SILVA MS, RAMOS OL, AZJEN H, FERREIRA AB: Beta-2-microglobulina sérica na monitorização do transplante renal. *JAMB* 40(3):172-178, 1994.
56. GARCIA R, RODRIGUEZ-ITURBE B, HENRIQUEZ LA, ROCHE C, MARIN C, MOSQUERA J: Intrarenal manimetry in the diagnosis of acute tubular necrosis in renal transplantation. *Clin Nephrol* 32:21-26, 1989.
57. SWIERZESKI SJ, KONNAK JW, ELLIS JH: Treatment of renal transplant ureteral complications by percutaneous techniques. *J Urol* 149:986-987, 1993.
58. OOSTERHOF GON, HOISTMA AJ, WITJES JA, DEBRUYNE FMJ: Diagnosis and treatment of urological complications in kidney transplantation. *Urol Int* 49:99-103, 1992.
59. ROSENTHAL JT: Editorial: urological complications of renal transplantation. *J Urol* 150:1121-1122, 1993.
60. OPELZ G, SASAKI N, TERASAKI SI: Prediction of long-term kidney transplant survival rates by monitoring early graft function and clinical grades. *Transplantation* 25(1):212-216, 1978.
61. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. Analysis at three years. The Canadian Multicenter Transplant Study Group. *N Engl J Med* 314:1219-1227, 1986.
62. CACCIARELLI T, SUMRANI N, DELANEY V, HONG JH, DIBENEDETTO A, SOMMER BG: The influence of delayed renal allograft function on long-term outcome in the cyclosporine era. *Clin Nephrol* 39:335-339, 1993.
63. NAJARIAN JS, GILLINGHAM KJ, SUTHERLAND DE, REINSMOEN NL, PAYNE WD, MATAS AJ: The impact of the quality of initial function on cadaveric kidney transplants. *Transplantation* 57(6):812-816, 1994.
64. YOKOYAMA I, UCHICA K, KOBAYASHI T, TOMINAGA Y, ORIHARA A, TAKAGI H: Effect of prolonged delayed graft function on long-term outcome in cadaveric kidney transplantation. *Clin Transplant* 8:101-106, 1994.
65. FONTÁN MP, RODRIGUEZ-CARMONA A, BOUZA P, FALCÓN TG, MONCALIAN J, OLIVER J, VALDÉS F: Outcome of grafts with long-lasting delayed function after renal transplantation. *Transplantation* 62(1):42-47, 1996.
66. ALLGREN RL, MARBURY, TC, RAHMAN SN, WEISBERG LS, FENVES AZ, LAFAYETTE RA, SWEET RM, GENTER FC, KURNIK BRC, CONGER JD, SAYEGH MH, for the Auriculun Anaritide Acute Renal Failure Study Group: Anaritide in acute tubular necrosis. *N Engl J Med* 336(12):828-834, 1997.
67. HAUG CE, COLVIN RB, DELMONICO FL, AUCHINCLOSS Jr H, TOLKOFF-RUBIN N, PREFFER FI, ROTHLEIN R, NORRIS S, SCHARSCHMIDT L, COSIMI AB: A phase I trial of immunosuppression with anti-ICAM-1 (CD54) mAb in renal allograft recipients. *Transplantation* 55(4):766-773, 1993.

GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS APÓS O TRANSPLANTE RENAL

Maria Fernanda Cordeiro Carvalho
Vitor Augusto Soares



INTRODUÇÃO

A partir do melhor controle dos processos imunológicos que ocorrem em transplantes renais, com conseqüente aumento da sobrevivência do enxerto renal no primeiro ano, os esforços passaram a se concentrar na perspectiva de melhoria da sobrevivência a longo prazo. Dentre as diferentes patologias que podem acometer o rim transplantado, as doenças glomerulares constituem um grupo especial, não apenas pela possibilidade de levar à perda do enxerto, mas também pela perspectiva de entendimento dos mecanismos patogênicos das glomerulopatias primárias nos rins nativos. Assim, este tema tem sido motivo de inúmeras revisões na última década¹⁻⁸.

As glomerulonefrites primárias podem se manifestar no enxerto basicamente na forma recorrente, *de novo* e mais raramente adquiridas através do doador. Na primeira, há a reincidência no rim transplantado da mesma glomerulonefrite (GN) que ocorreu nos rins primitivos, já na GN *de novo*, a glomerulopatia acomete o enxerto em indivíduos em que a doença de base não era glomerular, ou então, a GN que ocorre no enxerto é distinta daquela que ocorreu nos rins primitivos.

Para se classificar corretamente as GNs que acometem o rim transplantado é primordial o conhecimento completo da patologia dos rins nativos, bem como do enxerto. Este aspecto é complexo, pois não é raro pacientes chegarem ao serviço com lesão renal tão intensa que impede o diagnóstico correto da doença de base.

Assim, nas várias séries dentre os pacientes com o diagnóstico clínico de glomerulopatia, a proporção de casos confirmados histologicamen-

te oscila entre 28 e 86%⁹⁻¹⁴. Na Faculdade de Medicina de Botucatu, apenas 35% dos casos de glomerulonefrites diagnosticadas clinicamente têm comprovação histológica.

Outro ponto problemático é que a discrepância entre a incidência de lesões histológicas no enxerto e o desenvolvimento de doença clinicamente manifesta é de aproximadamente 4:1¹⁵, com isso, na dependência da política de biópsia de cada serviço, a prevalência de GN após o transplante pode apresentar grande variação.

Pouca importância tem se dado à possibilidade de que lesões glomerulares encontradas após o transplante sejam provenientes dos doadores. Assim, Curschellas et al.¹⁶, estudando 147 biópsias renais, provenientes de doadores cadavéricos, realizadas durante o ato cirúrgico da transplantação, observaram em 44% dos casos lesões inespecíficas e, em 18%, lesões específicas, sendo que, do total dos doadores, 8% apresentavam glomerulonefrites. De forma semelhante, Rosenberg et al.¹⁷ encontraram 14 casos (11,3%) de GN em 124 biópsias de doadores vivos, completamente assintomáticos. Na grande maioria das vezes, a evolução destas lesões é benigna, com seu desaparecimento em média quatro meses após o transplante¹⁶.

Pelos motivos acima descritos e pela dificuldade de se distinguir GN das lesões do enxerto secundárias à nefrotoxicidade pela ciclosporina, a quadros de rejeição aguda e/ou crônica e às alterações hemodinâmicas, a real incidência de recorrência das GN após o transplante é difícil de definir, oscilando entre 10 e 33%^{2,6,8}. Parece haver maior probabilidade de recorrência quando o

doador é vivo relacionado^{5,8,10,12}; também parece haver maior frequência de recidiva em receptores pediátricos, uma vez que a incidência de recorrência nas séries infantis é mais alta^{1,14}. O uso rotineiro de ciclosporina não reduziu a frequência das recorrências^{13,18}.

Recentemente Odorico et al.¹⁹ avaliaram a influência da nefrectomia bilateral dos rins nativos na incidência da recorrência das GN primárias, não encontrando nem redução da incidência nem retardo do aparecimento do quadro de recidiva. A recorrência é apontada como responsável pela perda do enxerto em 2 a 5% dos casos^{1,3,5,20}, ocorrendo mais frequentemente em crianças, sendo que a variável mais importante parece ser o tempo de seguimento após o transplante⁵.

A GN *de novo* é a segunda causa de síndrome nefrótica após o transplante. Sua incidência varia em torno de 2% nas várias séries^{1,21,22}. Embora haja associação entre GN *de novo* e nefropatia crônica do enxerto, a sobrevida deste parece não ser influenciada pela glomerulopatia²³⁻²⁵. Virtualmente todas as GNs podem recorrer no rim transplantado. A seguir, discutiremos em detalhes cada glomerulopatia e suas características no enxerto.

NEFROPATIA POR IgA

A glomerulonefrite por IgA, descrita por Berger em 1968, caracteriza-se por deposição mesangial de imunoglobulina A, à microscopia de imunofluorescência. Com relação à sua apresentação morfológica à microscopia óptica, há grande diversificação, variando desde ausência de alterações glomerulares, proliferação mesangial de intensidade variável, até glomerulonefrites com crescentes²⁶.

A manifestação clínica inicial mais freqüente é a hematúria macroscópica, que acomete cerca de 40 a 50% dos casos, não sendo rara também a associação entre hematúria microscópica e proteinúria, que ocorre em torno de 30 a 40% dos pacientes²⁶.

A púrpura de Henoch-Schönlein associa-se a glomerulonefrite com deposição de IgA no mesângio, que se manifesta freqüentemente com hematúria macroscópica. As similaridades nas características clínicas e histopatológicas entre a nefropatia associada a púrpura de Henoch-Schönlein e a glomerulonefrite por IgA sugerem que elas estejam relacionadas aos mesmos mecanismos imunes²⁷, sendo que, no presente capítulo, elas serão abordadas em conjunto.

A evolução para insuficiência renal crônica ocorre em cerca de 30 a 35% dos pacientes portadores de nefropatia por IgA, sendo considerados fatores de mau prognóstico a presença de insuficiência renal e a proteinúria acima de 1,5g/24h, na apresentação da doença²⁶.

A evolução após transplante de pacientes com glomerulonefrite por IgA é semelhante à daqueles com outras causas de insuficiência renal. Assim, na série de Kim et al.²⁸, a sobrevida do enxerto um e cinco anos após o transplante, em 75 pacientes que apresentavam como doença de base a nefropatia por IgA, foi de 97,1% e 84,3% respectivamente, semelhante à de 144 pacientes com outras causas de insuficiência renal (96,3% e 84,5% respectivamente), não sendo esta glomerulopatia considerada uma contra-indicação para o transplante renal, embora ela possa se manifestar no rim transplantado tanto como recorrência como na forma *de novo*.

RECORRÊNCIA

Existem 119 casos de recorrência de glomerulopatia por IgA relatados na literatura entre 1987 e 1997, porém apenas 67 (56,3%) destes foram confirmados por biópsia (Tabela 37.1). Com isto, a real prevalência de recorrência da nefropatia por IgA no enxerto é discutível. Nas grandes séries, a prevalência oscila desde 13,3% na série de Kim et al.²⁸, com 10 casos confirmados por biópsia, até 58,6% na casuística de Odum et al.²⁹, com 17 pacientes. A média de incidência geral é ao redor de 27% (Tabela 37.1)^{9,10,13,14,28-32}.

São poucos os relatos de prevalência de recidiva da glomerulonefrite associada a púrpura de Henoch-Schönlein na literatura. Na série infantil de Habib et al.¹⁴ de 13 casos, oito (61,5%) recorreram após o transplante renal. Na casuística de Kessler et al.³⁰, de quatro, apenas um (25%) dos pacientes adultos apresentou recorrência da nefrite após o transplante renal. No recente relato de Meulders et al.³³, com descrição de 10 casos próprios e mais 57 provindos de revisão da literatura, avaliando tanto crianças como adultos, a frequência de recorrência histológica de nefrite associada a púrpura de Henoch-Schönlein foi de 53%.

Quando avaliamos a incidência de recidiva da glomerulonefrite por IgA devemos ter em mente a possibilidade de que esta tenha sido transmitida pelo doador. Assim, não é incomum encontrarmos relatos de presença de depósitos mesangiais de IgA em rins de doadores assintomáticos, descobertos por biópsia renal realizada no intra-operatório. Rosenberg et al.¹⁷ encontraram 14 casos (11,3%) com nefropatia por IgA em 124 biópsias de doadores vivos, enquanto Curchellas et al.¹⁶ encontraram sete casos (6,8%) em doadores cadavéricos. Koselj et al.³⁴ também descrevem oito casos de nefropatia por IgA, transmitida tanto por doadores vivos (50%) como cadavéricos. Na Faculdade de Medicina de Botucatu,

nas últimas 26 biópsias realizadas no intra-operatório, duas delas (7,7%) apresentavam depósitos mesangiais de IgA; ambos os casos eram doadores vivos, com todos os exames pré-operatórios normais. Na maioria dos casos, estes depósitos desaparecem no decorrer de quatro meses pós-transplante¹⁶.

Com o advento do uso sistemático da ciclosporina a partir da década de 80, havia a expectativa de que este novo imunossupressor fosse capaz de reduzir a prevalência da recorrência das glomerulonefrites após o transplante; porém, não houve diferença nem da prevalência nem da gravidade da recorrência da nefropatia por IgA^{29,31}.

Vários foram os trabalhos que se propuseram a estabelecer fatores predisponentes ou de risco para o desenvolvimento da recorrência da glomerulonefrite por IgA após o transplante. Assim, da observação anterior de Hiki et al.³⁵, que encontraram forte associação entre os antígenos HLA-B35 e Dr4 e paciente com nefropatia por IgA em rins nativos, e do relato de DeWerra et al.^(apud 26) sobre um paciente com nefropatia por IgA com cinco membros de sua família, os quais apresentavam proteinúria e hematuria, aventou-se a possibilidade de fatores genéticos influenciarem a incidência desta nefropatia. Porém, com relação à prevalência da recidiva desta nefropatia em rins transplantados, não foi possível detectar associação entre a recorrência e estes antígenos HLA^{29,31,36} nem maior frequência de recorrência quando o doador é vivo relacionado^{5,31,37}.

Dois recentes trabalhos avaliaram o papel dos níveis séricos de IgA após o transplante com relação à recidiva e evolução do enxerto. Coppo et al.³⁸, estudando o soro de 52 pacientes com glomerulonefrite por IgA como doença de base, sendo que, destes, 10 apresentaram recorrência da glomerulopatia, não encontraram dados que possam prever a recorrência desta nefropatia; porém, elevados níveis séricos pré-transplante parecem se correlacionar com melhor sobrevida do primeiro enxerto em indivíduos não-negros³⁹.

Entre os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de recorrência da glomerulonefrite por IgA após o transplante, avaliados por Frohner et al.³¹ em 53 pacientes, dos quais 14 (26%) recorreram, a frequência de recorrência foi maior naqueles indivíduos que manifestaram hematuria macroscópica. O tempo decorrido entre a apresentação clínica dos sinais e sintomas pré-transplante e a evolução para insuficiência renal crônica terminal não influenciou a frequência de recorrência. Já para Odum et al.²⁹, o único fator de risco detectado para o desenvolvimento de nefropatia por IgA recorrente foi o maior tempo de seguimento pós-transplante.

Na nefrite associada à púrpura de Henoch-Schönlein, parece haver associação entre a rápida evolução da doença original para a insuficiência renal (~ 36 meses) e recorrência desta glomerulopatia após o transplante³³.

De forma semelhante à glomerulopatia por IgA nos rins primitivos, as manifestações clínicas mais frequentes desta nefropatia na forma recorrente é a hematuria macro ou microscópica, que ocorre entre 56 a 100% dos casos, e a proteinúria, que oscila entre 33 e 78% dos pacientes. Síndrome nefrótica ocorre entre de 41%²⁹ e 52% dos casos³⁶.

O tempo de aparecimento destas alterações é muito variável. Diaz-Tejeiro et al.⁴⁰ descreveram um caso que manifestou clinicamente a recorrência apenas oito meses pós-transplante, já o paciente descrito por Marcén et al.³² apresentou estes sinais após 65 meses. Em média, o tempo de aparecimento da hematuria e/ou proteinúria é de 29 meses. Já o diagnóstico por biópsia é feito entre o 9º e o 51º mês após o transplante, com média de 29,6 meses após o transplante (Tabela 37.1).

À semelhança da evolução desta glomerulopatia nos rins nativos, a perda do enxerto secundária à glomerulonefrite ocorreu em torno de 30% nas grandes séries^{29,31}. Excetuando o caso descrito por Diaz-Tejeiro et al.⁴⁰, onde o paciente retornou à diálise 15 meses após o transplante, na maioria dos relatos, a perda do enxerto ocorreu entre 54 e 97 meses após o transplante^{10,29-31,36,41}. Na nefrite associada a púrpura de Henoch-Schönlein, a perda do enxerto secundária a esta nefropatia varia de 9%, na revisão de Meulders et al.³³, a 50%, na série de Habib et al.¹⁴. Dentre os possíveis fatores de mau prognóstico para a perda do enxerto, o único que parece ter importância é a presença de proteinúria acima de 1g/24h⁴¹.

Poucos são os relatos de tratamento de glomerulonefrite por IgA recidivante. Glomerulonefrite recorrente com crescentes por IgA tem sido tratada com pulso de metilprednisolona⁴², plasmaférese⁴⁰ e plasmaférese com aumento da imunossupressão⁴³, ou ainda, nos casos de nefrite associada a púrpura de Henoch-Schönlein, com pulso de metilprednisolona e ciclofosfamida³³. Porém, devido ao pequeno número de casos tratados relatados e a ausência de grupos controles fica difícil analisar a validade destes tratamentos.

DE NOVO

São raros os casos relatados de glomerulonefrite por IgA *de novo* descritos na literatura. De 1987 a 1997, usando-se como fonte de referência o Medline, foram encontrados apenas três casos, confirmados por biópsia³⁴.

Tabela 37.1 – Dados referentes à nefropatia por IgA recorrente na literatura.

Autores	Nº de casos/ prevalência	Com biópsia (n)	Clínica (m)	Proteinúria (%)	Hematúria* (%)	Perda (%)	Tempo de perda (meses)
Park ⁴²	1 (NR)	1	37		100	0	NR
Kim ²⁸	10 (13,3)	10	NR	NR	100	20	22
Park ⁴⁶	23 (NR)	2	16,8 ± 13,6	56,5	NR	47,8	55,5 ± 30,8
Kimata ⁴¹	19 (NR)	NR	NR	NR	NR	47,4	70,8 ± 13,2
Kessler ⁴⁰	13 (46,4)	13	NR	NR	NR	31	91,5 ± 21,0
Frohnert ³¹	14 (26)	10	25	NR	NR	21,4	97,3 ± 71,6
Odum ²⁹	17 (58,6)	17	NR	64,7	76	29,4	61,8 ± 18,6
Koselj ³⁴	11 (NR)	3	NR	78	56	0	NR
O'Meara ¹⁰	3 (20)	3	NR	NR	NR	66,7	54 ± 42,4
Vangelista ⁹	1 (7,7)	1	20	100	NR	0	NR
Habib ¹⁴	3 (42,9)	3	NR	33,3	NR	0	NR
Schwarz ¹³	1 (12,5)	1	36		100	0	NR
Marcén ³²	2 (12,5)	2	65	100	100	0	NR
Díaz-Tejeiro ⁴⁰	1 (NR)	1	8	100	100	100	15

* = macro e microscópica; NR = não referido.

O diagnóstico por biópsia foi feito entre o 4º dia e 60 meses após o transplante, com média de 20,7 ± 34 meses. Apenas um paciente desenvolveu proteinúria e hematúria intensa. Não houve perda do enxerto conseqüente à glomerulonefrite por IgA *de novo*³⁴.

Na Faculdade de Medicina de Botucatu, temos dois casos de glomerulonefrite por IgA *de novo* confirmadas por biópsia. Ambos os pacientes receberam rins de doadores vivos relacionados e tinham como esquema imunossupressor azatioprina e prednisona.

O primeiro paciente, que tinha como doença de base glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I, desenvolveu hematúria microscópica dois meses após o transplante e proteinúria em níveis nefróticos quatro meses após. O diagnóstico por biópsia do enxerto foi realizado com oito meses de seguimento. Evoluiu com piora progressiva da função renal, retornando à diálise 18 meses após o transplante renal.

O segundo caso, que apresentava como doença de base glomerulosclerose segmentar e focal, desenvolveu hematúria microscópica 44 meses após o transplante, proteinúria em torno de 1g/24h com 65 meses e proteinúria maciça após 84 meses. O diagnóstico firmado por biópsia foi feito após 69 meses de seguimento. Atualmente apresenta função renal normal, 88 meses após o transplante.

Assim, considerando os cinco casos aqui descritos, a manifestação clínica e a evolução da glomerulonefrite por IgA *de novo* parece ser semelhante àquela recorrente.

GLOMERULOSCLEROSE SEGMENTAR E FOCAL

Vamos avaliar neste subitem a entidade glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), que se caracteriza, à biópsia renal, por lesão segmentar do tufo glomerular, geralmente associada a áreas de colapso do lúmen das alças capilares e/ou sinéquias com a cápsula de Bowman, em pacientes que desenvolvem proteinúria maciça^{44,45}. Quadros histológicos cicatriciais, com conseqüente redução de massa renal, comuns a inúmeras patologias, que se manifestam com esclerose total ou parcial do glomérulo, não serão aqui avaliados.

A GESF em rins nativos é responsável por cerca 10 a 15% das síndromes nefróticas que ocorrem em crianças e 15 a 20% dos adultos^{45,46}. A mortalidade renal oscila em torno de 30% em cinco anos e 60% em 10 anos⁴⁶, sendo que os fatores que se associam a mau prognóstico são a magnitude da proteinúria e o nível da creatinina, quando da manifestação do quadro, e a intensidade de fibrose intersticial na biópsia renal⁴⁵.

Desde o primeiro relato de Hoyer et al.^{apud 47} na década de 70, tem-se o conhecimento de que a GESF pode recorrer no rim transplantado, sendo que a característica desta recidiva, diferente de outras glomerulopatias, é que geralmente ela é precoce. O aparecimento de proteinúria maciça muitas vezes é detectado imediatamente ao término das anastomoses vasculares, o que tem sido motivo de especulações quanto a um fator humoral circulante, como responsável pela etiopatogenia desta glomerulonefrite (vide abaixo).

A incidência da recorrência da GESF no rim transplantado é variável, oscilando de 15%^{12,47} até 67%⁹ nas várias séries, com média de 34% (Tabela 37.2). Na Faculdade de Medicina de Botucatu, de cinco casos comprovados por biópsia de GESF em rim nativo, apenas um (20%) apresentou recorrência imediata no enxerto.

A pesquisa de fatores de risco da recidiva da GESF no enxerto tem sido motivo muitos estudos, sendo que a idade de manifestação da síndrome nefrótica, tem sido apontada por alguns autores como fator de risco para a recorrência. Assim, Senggutuvan et al.⁴⁸ observaram maior frequência de recorrência em crianças com menos de 15 anos, enquanto, na casuística de Ingulli et al.⁴⁷, a maior probabilidade de recidiva ocorreu em crianças menores de seis anos. No entanto, em outras séries pediátricas, a idade não pareceu influenciar a frequência de recorrência^{49,50}. Já na experiência relatada por Habib et al.¹⁴, a média da idade das crianças com recorrência foi significativamente maior (7,5 anos) quando comparada com a das que não experimentaram recorrência (4,4 anos).

Dentre as principais características clínicas e anatomopatológicas envolvidas na maior probabilidade de recorrência de GESF no enxerto, o tempo de evolução da GESF e a presença de proliferação mesangial à biópsia em rins nativos são as que têm tido maior destaque.

O curso "maligno" desta nefropatia no rim primitivo, com rápida evolução para a insuficiência renal crônica terminal, tem sido apontado de forma unânime por vários autores como um fator preditivo para a recorrência da nefropatia no enxerto^{14,48-52}. De forma semelhante, Schwarz et al.¹³ observaram que os pacientes que evoluíram com recorrência haviam apresentado proteinúria significativamente maior durante a doença original quando comparados àqueles sem recorrência, demonstrando que a agressividade da nefropatia em rins nativos pode ser sinal de mau prognóstico na recidiva da GESF no enxerto.

A presença de proliferação mesangial à biópsia dos rins nativos tem sido apontada como indicador de recorrência em rins transplantados por alguns autores^{14,48,49}, porém não confirmada por outros^{13,47,50,52}.

Relatos de ocorrência de GESF acometendo vários membros da mesma família, com possível herança autossômica dominante em alguns casos⁵³, levantaram a hipótese de que a recorrência da GESF seja maior nos casos onde os doadores fossem relacionados ou quando houvesse boa compatibilidade HLA entre doador e receptor, porém esta hipótese não foi confirmada^{13,48,51,52,54}.

Embora a ciclosporina venha sendo utilizada no tratamento da GESF em rins nativos, promovendo redução da proteinúria, o seu uso rotineiro nos esquemas de imunossupressão, a partir da década de 80, não alterou a incidência de recorrência^{13,47,48,51,55}.

Há muito se tem observado alta frequência de recorrência desta nefropatia em enxertos subsequentes (75 a 80%)^{49,51}, quando a perda do primeiro enxerto foi devida à recidiva da GESF. No intuito de estudar estes casos específicos, Stephanian et al.⁵⁶ avaliaram oito pacientes submetidos a retransplante após terem perdido o primeiro enxerto por recidiva da GESF. Aqueles pacientes que haviam perdido o transplante primário em um curto espaço de tempo, em média $8 \pm 5,6$ meses, recorreram em 100% dos transplantes subsequentes, com perda dos mesmos em média em $8,1 \pm 13,3$ meses; já entre aqueles que perderam o primeiro enxerto após uma evolução prolongada (em média $75,4 \pm 32,9$ meses), houve recorrência em três de sete pacientes (43%) e, destes, dois (67%) perderam o enxerto secundário à recidiva 11 a 22 meses após o transplante. Os autores concluíram que a probabilidade de recorrência em enxertos subsequentes é maior naqueles pacientes que perderam o primeiro enxerto devido à recorrência após curto período após o transplante; portanto, nestes casos específicos, deveria-se evitar a utilização de doadores vivos.

Em resumo, parece que o único fator de risco incontestável de recorrência da GESF no enxerto é a rápida evolução desta nefropatia para a insuficiência renal crônica terminal nos rins nativos e de forma semelhante à recidiva da GESF em enxertos subsequentes e que esse fato está associado à evolução da recorrência.

A manifestação clínica clássica é o aparecimento de proteinúria maciça, precocemente após o transplante, muitas vezes já sendo detectada nas primeiras 24 horas após o início da diurese⁴⁸. Em média 74% dos pacientes apresentam síndrome nefrótica entre zero e três meses após o transplante renal (Tabela 37.2).

Da observação de que a proteinúria pode ocorrer imediatamente após o transplante, associada ao fato de que a plasmaférese pode induzir o desaparecimento ou redução da proteinúria em 78% dos casos⁵², surgiu a hipótese de que um fator humoral seria o responsável etiopatogênico pela recorrência da GESF no rim transplantado. Vários foram os estudos realizados na expectativa de confirmação desta hipótese. Assim, Zimmerman e Mann⁵⁷, ao infundirem soro de paciente com GESF recorrente em ratos, observaram aumento significativo da excreção de proteínas, que se manteve após a infusão.

Tabela 37.2 – Resumo dos dados da literatura sobre recorrência da GESF.

Autores	Incidência (%)	Tipo de pacientes	% recorrência entre 0-3meses	Perda (%)	Tempo de perda (meses)
Cheigh ²³	57	Adulto e crianças	75	100	NR
Morzycka ¹²	15	Adulto e crianças	33,3	66,6	72
Striegel ¹⁹	43,2	Crianças	68,7	87,5	20,6 ± 33,6
Habib ¹⁴	34	Crianças	87	53	Entre 5 e 33
O'Meara ¹⁰	33,3	NR	80	40	36
Vincenti ⁵⁴	33	Adultos	80	20	5
Vangelista ⁹	66,7	Adulto e crianças	50	50	14
Senggutuvan ⁴⁸	26	Adulto e crianças	77	77	NA
Banfi ⁵⁵	48	Adulto e crianças	100	41,7	20 ± 9,5
Schwarz ¹³	20	Adulto e crianças	66,6	66,6	4
Ingulli ⁴⁷	15	Crianças	NR	66,6	NR
Dantal ⁵²	30	Adolescente e adultos	NR	35,7	20,3 ± 19,5
Artero ⁵¹	32	Adulto e crianças	NR	40	23,7
Tejani ⁵⁰	20,5	Crianças	NR	18,5	NA
Média ± desvio-padrão	33,8 ± 15,4		71,8 ± 18,8	54,5 ± 24,1	25,6 ± 20,0

NR = não referido.

Recentemente, Savin et al.⁵⁸, ao incubarem glomérulos isolados de ratos com soro de pacientes com recorrência da GESF, observaram que ocorria aumento da permeabilidade glomerular. Houve forte associação entre a maior atividade de permeabilidade do soro destes pacientes e maior frequência de recorrência. Além disso, a atividade de permeabilidade dos soros e simultaneamente a proteinúria destes pacientes diminuía após a realização de plasmaférese. Os autores concluíram que este fator circulante que promove aumento de permeabilidade glomerular liga-se à proteína A, apresenta peso molecular de cerca de 50kd, e poderia ser o responsável pela lesão renal inicial nesta glomerulopatia.

A perda do enxerto secundária à GESF recidivante oscila nas várias séries de 18,5%⁵⁰ a 100%²³ com média de 54,5%. O tempo pós-transplante em que ocorre a perda do enxerto também é variável, oscilando entre quatro meses¹³ e 72 meses¹², com média de 25,6 ± 20,0 meses (Tabela 37.2).

O tratamento da GESF recorrente ainda é discutível devido à ausência de estudos controlados e ao pequeno número de pacientes, porém, vários esquemas terapêuticos têm sido utilizados, tais como uso de ciclofosfamida⁵⁹, de inibidores da enzima de conversão da angiotensina⁵¹ ou altas doses de ciclosporina^{10,47}. A plasmaférese parece ser uma terapêutica interessante, dada a possibilidade da presença de um fator humoral circulante;

entretanto, ela foi eficaz apenas em reduzir transitoriamente a proteinúria^{51,52,60}, mas não mudou o curso da recorrência^{52,60}.

Frente à observação da maior chance de recorrência em pacientes com GESF que apresentaram rápida evolução para a insuficiência renal crônica terminal nos rins primitivos e naqueles em que a perda do enxerto ocorreu no decorrer do primeiro ano, tem sido proposto que, nestes casos, a utilização de doadores vivos deve ser evitada.

DE NOVO

Não existem relatos consistentes de GESF *de novo* na literatura, talvez pela grande possibilidade de confusão entre a entidade GESF e a presença de esclerose glomerular secundária à nefropatia crônica do transplante.

GLOMERULONEFRITE COM CRESCENTES

Dependendo do mecanismo etiopatogênico, a glomerulonefrite com crescentes (GNCresc) pode ser dividida em três tipos. No tipo I, a formação de crescentes é mediada por reação antígeno-anticorpo *in situ* (anticorpo anti-membrana basal glomerular); no tipo II, por deposição de imunocomplexos circulantes e, no tipo III, por alterações de imunidade celular (*pauci-imune*)⁴⁶.

A apresentação clínica é semelhante nos três tipos, com aparecimento abrupto de edema e hematuria, macro ou microscópica. Em alguns pacientes, síndrome nefrótica pode ser a única manifestação clínica. Sinais inespecíficos, como febre, artralgia e mialgia, não são incomuns. Diminuição acentuada do volume urinário associada ao aumento rápido da creatinina plasmática são sinais que sugerem GNCresc⁴⁶.

A microscopia óptica da GNCresc caracteriza-se pela presença de várias camadas de células que preenchem o espaço de Bowman, assumindo a forma de meia lua (crescentes celulares). A presença destes crescentes, embora seja característica, não é patognomônica, uma vez que tem sido descrita em quase todas as glomerulonefrites⁴⁶.

A diferenciação dos três tipos de GNCresc se faz através da microscopia de imunofluorescência. No tipo I, observa-se deposição linear de IgG e complemento ao longo da membrana basal glomerular; no tipo II, deposição granular de IgG e/ou IgM comumente associada a C3 ao longo da membrana basal glomerular e mesângio e, no tipo III, a imunofluorescência é negativa⁴⁶.

Quanto à evolução, dependendo do número de glomérulos acometidos e dos tamanhos das crescentes, os pacientes podem evoluir para insuficiência renal crônica terminal em semanas ou meses após a instalação da glomerulopatia⁴⁶. A GNCresc pode manifestar-se no rim transplantado tanto de forma recorrente como na forma *de novo*.

RECORRÊNCIA

Apesar do mau prognóstico da GNCresc na maioria dos casos nos rins nativos, a frequência de recorrência após o transplante é afortunadamente baixa, oscilando entre 0 e 5%. Assim, na série de Schwartz et al.¹³, de 18 casos de GNCresc em rins primitivos, nenhum recorreu. De forma semelhante, Habib et al.¹⁴ não observaram recorrência nos nove casos de GNCresc e, na casuística de Neumayer et al.¹¹, houve um caso de recorrência em 22 pacientes com diagnóstico de GNCresc como doença de base. Na Faculdade de Medicina de Botucatu, de cinco casos de GNCresc confirmados por biópsia, um (20%) apresentou recorrência após o transplante.

Como dito anteriormente, dentro da entidade GNCresc existem três tipos de glomerulonefrites etiopatogenicamente distintas e, portanto, elas devem ser avaliadas separadamente.

Recorrência da GNCresc tipo I

São raros os casos descritos de recorrência de GNCresc associada a presença de anticorpo anti-

membrana basal glomerular, provavelmente pela baixa frequência desta glomerulopatia entre as várias que levam o paciente a necessitar de transplante: três casos em 142 (2%) na série de Habib et al.¹⁴ e oito casos em 583 (1,4%) na série de Schwarz et al.¹³. Assim, pode haver outros casos isolados em séries menores que não tenham sido relatados.

Na maioria das vezes, a recorrência é apenas histológica (cerca de 50%), principalmente naqueles casos em que o transplante é realizado em vigência de anticorpos circulantes^{3,8,12,61}, sendo recomendado que estes pacientes permaneçam por um período de seis meses a um ano em tratamento dialítico até o total desaparecimento destes anticorpos, para posteriormente serem submetidos ao transplante renal e, com isso, minimizar a probabilidade de recorrência^{3,8,61}. Dos pacientes com recorrência histológica, apenas 25% manifestam a nefrite^{3,8}, sendo que a perda do enxerto secundária à GNCresc tipo I é rara³.

Recorrência da GNCresc tipo II

Não existe referência específica à recorrência da GNCresc mediada por imunocomplexos circulantes em rim transplantado na literatura.

Recorrência da GNCresc tipo III

A recorrência da GNCresc *pauci-imune* idiopática é rara, sendo menor que 2% em várias séries⁸. Existe um relato de caso de GNCresc tipo III no enxerto, porém sem a devida confirmação histológica nos rins primitivos, o que impossibilita a classificação de recorrência⁶².

Na Faculdade de Medicina de Botucatu, temos um caso, confirmado por biópsia, de GNCresc tipo III que recorreu um mês após o transplante renal. A principal manifestação clínica foi síndrome nefrótica e déficit acentuado de função renal com rápida evolução (três meses pós-transplante) para perda do enxerto.

Nessa última década, muito se tem especulado quanto ao papel do anticorpo antineutrófilo citoplasmático (ANCA) na evolução da GNCresc tipo III idiopática e das vasculites sistêmicas, principalmente aquelas associadas a granulomatose de Wegener. Parece que pacientes com títulos elevados de ANCA apresentam risco para recaída da doença⁸. Assim, o transplante deve ser postergado se houver alguma evidência de atividade da doença ou se os títulos de ANCA estiverem em elevação. Pacientes com títulos de ANCA estáveis, porém persistentes, podem ser submetidos a transplante renal se a remissão clínica tiver ocorrido há pelo menos seis meses⁸.

Dos três tipos de GNcresc, a única que se manifesta na forma *de novo* é a GNcresc tipo I, ou antimembrana basal glomerular, na maioria das vezes associada à síndrome de Alport.

Síndrome de Alport é uma doença hereditária, ligada ao cromossomo X, que leva à insuficiência renal e redução da acuidade auditiva. Tem-se identificado que existe mutação do gene COL4A5, levando a alterações na molécula da cadeia $\alpha_3(\text{IV})$ do colágeno tipo IV, componente normal da membrana basal glomerular. Devido a esta alteração, estes indivíduos, quando submetidos a transplante renal, reconhecem o colágeno tipo IV normal como não-próprio, desenvolvendo anticorpos antimembrana basal glomerular, semelhante ao que ocorre na síndrome de Goodpasture.

Embora muito interessante do ponto de vista fisiopatológico, este evento é raro. No estudo com 30 pacientes portadores síndrome de Alport submetidos a transplante renal, realizado por Göbel et al.⁶⁵, apenas um apresentou transitoriamente anticorpo antimembrana basal glomerular, não houve casos de manifestação clínica ou perda do enxerto secundário a nefrite.

Existem em torno de 15 casos relatos de GNcresc tipo I *de novo* em pacientes com síndrome de Alport na literatura (Tabela 37.3)^{1,9,64}. Os pacientes acometidos eram na maioria masculinos e jovens, a nefrite geralmente se manifestou nos primeiros sete meses após o transplante e, em todos os casos, a perda do enxerto foi inevitável.

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

A glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) caracteriza-se, histologicamente, por hiperplasmicidade do tufo capilar, principalmente às custas de proliferação de células mesangiais e espessamento difuso da membrana basal glomerular. O espessamento pode ser decorrente da presença de depósitos subendoteliais e interposição de células mesangiais entre a membrana basal glomerular e o endotélio (GNM tipo I), ou devido

à deposição de material elétron-denso no interior da membrana basal glomerular (doença de depósito denso (DDD) ou GNMP tipo II)⁶⁵. Burkholder et al.⁶⁶ descreveram, em 1970, a GNMP tipo III, caracterizada pela presença de depósitos subendoteliais associada a depósitos subepiteliais à microscopia eletrônica.

A apresentação clínica mais freqüente na GNMP é a presença de síndrome nefrótica na primeira consulta, porém também pode manifestar-se como síndrome nefrítica aguda ou hematúria e proteinúria assintomática⁶⁷. Uma das características mais importantes desta glomerulonefrite é a presença de hipocomplementemia, principalmente decorrente da queda de C3, o que ocorre em torno de 40 a 60% dos casos⁶⁵. Este achado é importante dado para o diagnóstico, porque as outras glomerulopatias que cursam com síndrome nefrótica geralmente apresentam o nível sérico de C3 normal⁶⁷.

A história natural desta glomerulopatia é variável; porém, a maioria dos pacientes apresenta deterioração progressiva da função renal. Assim, a sobrevida renal após cinco anos do diagnóstico varia de 51 a 75% e, em 10 anos, de 36 a 65%⁶⁵.

O diagnóstico de GNMP no rim transplantado deve ser avaliado com cautela, devido à sua semelhança à microscopia óptica com a glomerulopatia do transplante, sendo indispensável o encontro de depósitos de C3 periférico pela imunofluorescência, característico da GNMP, para a certeza diagnóstica⁶⁸.

RECORRÊNCIA

Recorrência da GNMP tipo I

A incidência da recorrência da GNMP tipo I em rim transplantado é variável, oscilando desde 6%, na série de Schwarz et al.¹³ até 70% na série infantil de Habib et al.¹⁴. Em 100 casos de pacientes com o diagnóstico comprovado por biópsia de GNMP tipo I em rim nativo na literatura, 35 apresentaram recidiva da doença no enxerto confirmada por anatomopatologia (Tabela 37.4).

Tabela 37.3 – GNcresc tipo I *de novo* em pacientes portadores de síndrome de Alport relatados na literatura.

Autores	Ano	Nº de casos	Sexo	Idade	Meses pós-transplante	Perda (%)
Cameron ¹	Revisão até 1990	12	11m/1f	21,3 ± 6,4	10,6 ± 10,8	100
Vangelista ⁹	1990	2	2 m	13 e 26	4 e 7	100
Pestana ⁶⁴	1995	1	m	24	7	100

m = masculino; f = feminino.

Tabela 37.4 – Dados de literatura referentes a recorrência de GNMP tipo I.

Autores	Nº recorrências/ Nº casos risco (incidência %)	Proteinúria (%)	Tempo do diagnóstico (meses)	Perda (%)	Tempo de perda (meses)
Andresdottir ⁶⁹	9/27 (33)	100	20	56	40
O'Meara ¹⁰	8/15 (53)	100	21	50	57
Vangelista ⁹	4/15 (27)	100	15,3 ± 12,3	50	7
Morzycka ¹²	6/16 (38)	NR	27,4 ± 12,0	83	NR
Habib ¹⁴	7/10 (70)	28,6	17,3 ± 12,1	29	13,5
Schwarz ¹³	1/17 (6)	100	36	0	–
Média ± desvio-padrão	35/100 (35)	86	22,8 ± 7,7	45	29,4 ± 23,3

NR = não-referido.

Como a recorrência desta glomerulopatia determina pior sobrevida do enxerto, comparada àqueles pacientes sem recidiva⁶⁹, vários autores têm tido a preocupação de detectar possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de recorrência da GNMP tipo I após o transplante renal. Em recente relato, Andresdottir et al.⁶⁹ encontraram maior frequência de recidiva em pacientes portadores do haplótipo B8Dr3 e naqueles que receberam rins de doadores HLA idênticos; porém, devido ao pequeno número de casos, estes dados precisam ser confirmados futuramente. Já a presença de reduzidos níveis plasmáticos de C3, antes ou após o transplante, não parecem ser úteis no diagnóstico ou prognóstico da recidiva^{14,69}. Tem sido relatada por alguns autores a recorrência sucessiva da GNMP tipo I no enxerto quando a perda do primeiro foi secundário a esta glomerulopatia^{12,14,69,70}, sendo que a probabilidade de recidiva no segundo enxerto foi de 80% na casuística de Andresdottir et al.⁶⁹. A manifestação clínica inicial mais freqüente é o aparecimento de proteinúria, geralmente menor que 1g/d, que ocorre em média 22,8 ± 7,7 meses após o transplante renal. Como já dito anteriormente, a presença de recorrência da GNMP tipo I apresenta um impacto negativo na sobrevida do enxerto⁶⁹, sendo que a frequência de perda do enxerto, secundária à recorrência da GNMP tipo I, é variável nas diversas séries, oscilando entre 29 e 83%, com média de 45% (Tabela 37.4).

Exceto pelas casuísticas de Vangelista et al.⁹ e de Habib et al.¹⁴, onde as perdas ocorreram precocemente (em média 7 e 29 meses, respectivamente, após o transplante), na maioria das séries, a perda do enxerto se deu após pelo menos 50 meses de seguimento (Tabela 37.4).

Na Faculdade de Medicina de Botucatu, de cinco casos com o diagnóstico confirmado de GNMP tipo I em rins nativos, um (20%) apresentou recidiva caracterizada por proteinúria maciça

e hematúria microscópica um mês após o transplante. A confirmação histológica foi feita cinco meses após. Atualmente, o paciente apresenta proteinúria em torno de 5g/dl e creatinina de 2,5mg/dl após seis anos de seguimento.

Quanto ao tratamento da recidiva, Glicklich et al.⁷⁰ relataram melhora temporária com o uso de plasmaférese, e Cahen et al.⁷¹ obtiveram remissão do síndrome nefrótico e retorno da creatinina aos níveis normais com a utilização de prednisona e ciclofosfamida. Estes dados são provenientes de relato de casos e não apresentam grupo controle; portanto, devem ser analisados com cuidado.

Em conclusão, a GNMP tipo I não se caracteriza como uma contra-indicação para o transplante renal; porém, decorrente das observações de alta frequência de recorrência no segundo enxerto após a perda do primeiro decorrente da recidiva, preconiza-se a não-utilização de doadores vivos nestes casos.

Recorrência da GNMP tipo II ou Doença de depósitos densos (DDD)

A incidência de recorrência da DDD em rins transplantados é muito variável na literatura, dependendo da política de biópsias de cada serviço. Assim, quando a indicação de biópsia do enxerto é sistemática, independente da presença de proteinúria e/ou déficit de função renal, a frequência de recidiva oscila entre 82 e 100%. Já, quando a indicação da biópsia se faz pela presença de alterações clínicas, a incidência de recorrência varia entre 17,6 e 75% (Tabela 37.5).

A recorrência apenas histológica, não acompanhada de alterações do sedimento urinário e/ou da função renal, pode ser observada já no decorrer do primeiro mês após o transplante^{14,72}, enquanto nos pacientes que desenvolvem proteinúria secundária à recidiva da DDD, o diagnóstico é feito geralmente durante o primeiro ano após o transplante renal (Tabela 37.5).

Tabela 37.5 – Dados de literatura referentes a recorrência de GNMP tipo II ou doença de depósitos densos (DDD).

Autores	Nº recorrências/ Nº casos risco (incidência %)	Proteinúria (%)	Tempo do diagnóstico (meses)	Perda (%)	Tempo de perda (meses)
Droz ⁷²	9/11 (82)	0	3,5 ± 2,5	0	–
O'Meara ¹⁰	6/34 (17,6)	100	16	67	57
Vangelista ⁹	3/4 (75)	100	18,3 ± 20,7	33	8
Morzycka ¹²	2/2 (100)	NR	16,5	50	27
Habib ¹⁴	7/7 (100)	0	8,2 ± 7,9	29	29
Eddy ⁷³	4/6 (67)	100	16,5 ± 16,3	100	42,5 ± 41,7
Média ± desvio-padrão	31/64 (48)	60	13,2 ± 5,9	46,5	32,7 ± 8,3

NR = não-referido.

Perda do enxerto secundária a recorrência da DDD ocorre em menos de um terço dos pacientes, na maioria das séries^{9,14,72}, porém, na casuística de Eddy et al.⁷³ do total de seis pacientes submetidos a 10 transplantes, cinco enxertos evoluíram para a perda devido à recorrência da GNMP tipo II. Segundo estes autores, os fatores associados à perda do enxerto devido a recorrência são a presença de crescentes em rins nativos e o desenvolvimento de síndrome nefrótica⁷³.

Já os níveis de complemento séricos antes ou após o transplante renal não se correlacionam nem com probabilidade de recorrência^{14,61,74} nem com a perda do enxerto⁷³. Quando a perda ocorre, esta se dá em média 32,7 ± 8,3 meses após o transplante renal (Tabela 37.5).

Em conclusão, a DDD não é uma contra-indicação formal para o transplante renal. Naqueles casos em que a perda do primeiro enxerto foi conseqüente à recidiva da doença e nos pacientes que cursaram com crescentes nos rins primitivos, os doadores vivos devem ser evitados.

Recorrência GNMP tipo III

Existe apenas um recente relato na literatura de recorrência da GNMP tipo III⁷⁵ em paciente do sexo masculino, com diagnóstico confirmado por biópsia, submetido a transplante com doador cadáver após três anos de diálise. Proteinúria foi detectada 13 meses após o transplante, quando a recorrência foi confirmada por biópsia. Perda do enxerto ocorreu sete anos após o transplante.

Este caso mostra que a GNMP tipo III pode recorrer no enxerto, mas quanto a história natural e prognóstico da recidiva, outros trabalhos com maior número de casos serão necessários.

DE NOVO

GNMP tipo I *de novo*

Como dito anteriormente, o diagnóstico de GNMP tipo I após o transplante deve ser sempre avaliado com cautela, devido à similaridade à microscopia óptica desta glomerulonefrite com a glomerulopatia do transplante⁶⁸.

Existem ao todo cinco casos de GNMP tipo I *de novo*, confirmados pela microscopia de imunofluorescência, relatados na literatura^{13,14}. O diagnóstico foi feito entre 4 e 36 meses após o transplante. Apenas um paciente perdeu o enxerto decorrente da glomerulopatia, 14 meses após o aparecimento da proteinúria.

DDD e GNMP tipo III *de novo*

Não existem relatos na literatura de GNMP tipo II ou III na forma *de novo* após o transplante renal.

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

Na glomerulonefrite membranosa (GNM), o aspecto dos glomérulos à microscopia óptica é variável, dependendo da duração da doença e época da biópsia. Inicialmente os glomérulos podem estar normais, posteriormente observa-se presença de espículas da membrana basal glomerular pela coloração da prata e, finalmente, observa-se espessamento global desta membrana⁴⁶.

A apresentação clínica desta glomerulopatia é de síndrome nefrótica, com proteinúria maciça. Na evolução, observa-se remissão espontânea da síndrome nefrótica em 40 a 50% dos casos. A função renal permanece estável na maior parte dos pacientes, enquanto cerca de 25 a 30% dos casos evoluem para insuficiência renal após 10 a 20 anos^{46,76}.

Os dados que se associam com pior prognóstico são: gênero masculino, síndrome nefrótica persistente, hipertensão arterial, queda da filtração glomerular na primeira consulta e lesão tubulointersticial à biópsia renal^{46,76}.

A GNM pode se manifestar no enxerto renal tanto na forma recorrente como na *de novo*, sendo que esta glomerulopatia, em qualquer das formas expressas após o transplante, não é fator determinante de pior sobrevida do enxerto^{24,25,77}.

RECORRÊNCIA

Há poucos relatos de recidiva da GNM na literatura (~ 32 casos⁷⁸). Este fato deve ser decorrente de esta glomerulopatia não evoluir comumente para a insuficiência renal terminal e, quando isso ocorre, geralmente é após 10 anos ou mais da manifestação inicial. Além disso, como atinge mais pacientes de meia-idade ou idosos, é provável que estes indivíduos, ao chegarem à diálise, estejam em uma faixa etária não muito propícia para o transplante. A recorrência da GNM pós-transplante varia de 4 a 33%, nas várias séries estudadas (Tabela 37.6).

Dentre os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de GNM recorrente após o transplante, tempo em diálise, número de transfusões, idades do receptor e doador, tipo de doador e presença de infecção viral ativa não se mostraram preditivos de recidiva⁷⁷. O uso sistemático de ciclosporina também parece não reduzir a sua incidência^{77,79}.

A principal manifestação clínica é o aparecimento de proteinúria assintomática ou síndrome nefrótica em média $15,4 \pm 18,1$ meses após o transplante (Tabela 37.6).

A GNM recorrente parece não afetar negativamente a evolução do enxerto, sendo que, na série de Couchoud et al.⁷⁷, a sobrevida do enxerto foi

de $84 \pm 35,2$ meses para os pacientes com, e de $36,2 \pm 33,3$ meses para aqueles sem recorrência.

A frequência de perda do enxerto é muito variável na literatura, decorrente de a maioria dos trabalhos serem relato de caso isolado (Tabela 37.6). Na maior série estudada, com cinco casos de recidiva⁷⁷, três pacientes (60%) evoluíram para a perda do enxerto, porém apenas uma (20%) foi relacionada à recorrência. Quando ocorre a falência, esta se dá em média $28,6 \pm 39,2$ meses após o transplante (Tabela 37.6).

DE NOVO

Dentre todas as glomerulonefrites que se manifestam na forma *de novo*, a GNM é a mais frequente, sendo a segunda causa de síndrome nefrótica após o transplante⁷⁸. A sua incidência varia em torno de 2% nas séries adultas e de 9% na pediátrica de Antignac et al.²⁴ (Tabela 37.7).

Freqüentemente, as alterações histológicas compatíveis com GNM *de novo* são vistas em associação àquelas de nefropatia crônica do transplante^{21,78} e com obstrução ureteral (~ 70%)^{80,81}. A possível explicação para esta primeira associação é que a lesão da parede do capilar glomerular secundário à nefropatia crônica do transplante poderia facilitar a deposição subepitelial de antígenos circulantes ou ainda expor antígenos *in situ* resultantes da formação local de imunocomplexos²¹. Embora sedutora, esta hipótese até o momento não foi comprovada.

Não parece haver associação entre o desenvolvimento de GNM *de novo* e tipo de doador; idade e gênero do receptor^{21,22}; idade, sexo e raça do doador e tipo de preservação²¹.

Parece haver alta incidência de recorrência da GNM *de novo* em transplantes posteriores. Assim, Heidet et al.⁸² descreveram que, de sete crianças

Tabela 37.6 – Dados da literatura referentes a GNM recorrente.

Autores	Nº recorrências/ Nº casos risco (incidência %)	Proteinúria (%)	Tempo do diagnóstico (meses)	Perda (%)	Tempo de perda (meses)
Couchoud ⁷⁷	5/19 (26,3)	100	45	60	87 ± 49,1
O'Meara ¹⁰	1/10 (10)	100	30	0	–
Schwarz ¹³	1/10 (10)	100	2	100	4,5
First ⁸³	3/NR	100	10,7 ± 14,2	0	–
Berger ²⁵	1/25 (4)	100	1	100	8
Montagnino ⁷⁹	3/9 (33)	100	3,7 ± 2,1	33	15
Média ± desvio-padrão	14 (~ 17)	100	15,4 ± 18,1	49	28,6 ± 39,2

NR = não referido.

Tabela 37.7 – Dados da literatura referentes à GNM *de novo*.

Autores	Nº de casos/ incidência (%)	Proteinúria (%)	Tempo do diagnóstico (meses)	Perda (%)	Tempo de perda (meses)
Schwarz ²²	21 / ~ 2	100	62,7 ± 44,4	67	41,9 ± 30,2
Vangelista ⁹	4/NR	NR	NR	25	NR
First ⁸³	4/NR	100	28,3 ± 24,3	25	24
Berger ²⁵	6/NR	100	18,2 ± 9,7	16,7	33
Antignac ²⁴	29/9,3	27,6	21,8 ± 14,4	31	46,7 ± 35,1
Truong ²¹	10/2,2	100	11,4 ± 10,9	60	31,5 ± 22,9
Hoitsma ⁸¹	10/1	100	14,9 ± 16,2	70	NR
Montagnino ⁷⁹	8/1,4	100	15 ± 16,6	0	—
Média ± desvio-padrão	92 / ~ 3	90	24,6 ± 17,7	37	34,4 ± 9,0

NR = não referido.

que foram submetidas a retransplante, quatro delas (57%) apresentaram recidiva da lesão no segundo enxerto.

A principal manifestação clínica da GNM *de novo* é o aparecimento de proteinúria em média 24,6 ± 17,7 meses após o transplante renal (Tabela 37.7), porém alterações histológicas compatíveis com GNM podem ser encontradas em biópsias sistemáticas de indivíduos sem clínica²⁴. Trombose de veia renal secundária ao síndrome nefrótico em pacientes com GNM *de novo* tem sido descritas^{21,22,83} em pacientes com perda súbita da função renal.

A GNM *de novo* parece não apresentar impacto negativo na sobrevida do enxerto^{22,24}. A perda do enxerto nas várias séries ocorreu em cerca de 37% dos pacientes em média 35,4 ± 9 meses após o transplante (Tabela 37.7). Proteinúria acima de 3g/d e creatinina plasmática acima de 1,3mg/dl no momento do diagnóstico parecem ser fatores de risco para a perda do enxerto²¹.

Embora a utilização de altas doses de corticóide no tratamento da GNM *de novo* tenha sido descrita com êxito em um caso⁸⁴, este resultado não foi obtido por outros autores^{21,25}.

Na Faculdade de Medicina de Botucatu, de três casos de glomerulonefrite *de novo*, apenas um era GNM. A paciente desenvolveu síndrome nefrótica seis meses após o transplante e a perda do enxerto ocorreu após 14 meses de seguimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CAMERON JS: Recurrent primary disease and *de novo* nephritis following renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 5:412-421, 1991.
- FREI U: Glomerular disease of transplanted kidneys. *Clin Invest* 71:840-842, 1993.
- RAMOS EL, Tisher CC: Recurrent diseases in the kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 24:142-154, 1994.
- DAVISON AM: Renal transplantation: recurrence of original disease with particular reference to primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 10(Suppl. 1):81-84, 1995.
- MICHIELSEN P: Recurrence of the original disease. Does this influence renal graft failure? *Kidney Int* 48(Suppl 52):S79-S84, 1995.
- CARVALHO MFC, BALBI AL, SOARES, VA: Alterações glomerulares primárias após transplante renal. *J Bras Nefrol* 18:258-264, 1996.
- GUTTMANN RD: Recurrent and *de novo* glomerulonephritis postrenal transplantation. *Transplant Proc* 28:1168-1170, 1996.
- KOTANKO P, PUSEY CD, LEVY JB: Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation. *Transplantation* 63:1045-1045, 1997.
- VANGELISTA A, FRASCA GM, MARTELLA D, BONOMINI V: Glomerulonephritis in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 5(Suppl 1):42-46, 1990.
- O'MEARA Y, GREEN A, CARMODY M, DONOHUE J, CAMPBELL F, BROWNE O, WALSH J: Recurrent glomerulonephritis in renal transplants: Fourteen years' experience. *Nephrol Dial Transplant* 4:730-734, 1989.
- NEUMAYER HH, KIENBAUM M, GRAF S, SCHREIBER M, MANN JFE, LUFT FC: Prevalence and long-term outcome of glomerulonephritis in renal allografts. *Am J Kidney Dis* 22:320-325, 1993.
- MORZYCKA M, CROKER BP, SEIGLER HF, TISHER CG: Evolution of recurrent glomerulonephritis in kidney allograft. *Am J Med* 72:588-598, 1982.
- SCHWARZ A, KRAUSE PH, OFFERMANN G, KELLER F: Recurrent and *de novo* renal disease after kidney transplantation with or without cyclosporine A. *Am J Kidney Dis* 17:524-531, 1991.
- HABIB R, ANTIGNAC C, HINGLAIS N, GAGNADOUX MF, BROYER M: Glomerular lesions in the transplanted kidney in children. *Am J Kidney Dis* 10:198-207, 1987.
- PARDO-MINDÁN FJ, SALINAS-MADRIGAL L, IDOATE M, GAROLA R, SOLA I, FRENCH M: Pathology of renal transplantation. *Semin Diagn Pathol* 9:185-199, 1992.
- CURCHELLAS E, LANDMANN J, DÜRIG M, HUSER B, KYO M, BASLER V, THIEL G, MIHASTSCH MJ: Morphologic findings in "zero-hour" biopsies of renal transplants. *Clin Nephrol* 36:215-222, 1991.

17. ROSENBERG HG, VIAL SU, MARTINEZ LV, MARTINEZ PS, AGUILÓ JM, CISTERNAS MM: Berger's disease in living-related donors. *Transplant Proc* 27:1809-1810, 1995.
18. FREEDMAN BI, GRAVES JW, BURKART JM, CALLAHAN MF, TELL GS, HEISE ER, ADAMS PL: The impact of different immunosuppressant regimens on recurrent glomerulonephritis. *Transplant Proc* 21:2121-2122, 1989.
19. ODORICO JS, KNECHTLE SJ, RAYHILL SC, PIRSCH JD, D'ALESSANDRO AM, BELZER FO, SOLLINGER HW: The influence of native nephrectomy on the incidence of recurrent disease following renal transplantation for primary glomerulonephritis. *Transplantation* 61:228-34, 1996.
20. BROYER M, SELWOOD N, BRUNNER F: Recurrence of primary renal disease on kidney graft: A European pediatric experience. *J Am Soc Nephrol* 2(Suppl 12):S255-S257, 1992.
21. Truong L, Gelfand J, D'Agati V, Tomaszewski J, Appel G, Hardy M, Pirani CL: *De novo* membranous glomerulonephropathy in renal allografts: A report of ten cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 14:131-144, 1989.
22. SCHWARZ A, KRAUSE PH, OFFERMANN G, KELLER F: Impact of *de novo* membranous glomerulonephritis on the clinical course after kidney transplantation. *Transplantation* 58:650-654, 1994.
23. CHEIGH JS, MOURADIAN J, SUSIN M, STUBENBORD WT, TAPIA L, RIGGIO RR, STENZEL KH, RUBIN AL: Kidney transplant nephrotic syndrome: Relationship between allograft histopathology and natural course. *Kidney Int* 18:358-365, 1980.
24. ANTIGNAC C, HINGLAIS N, GUBLER MC, GAGNADOUX MF, BROYER M, HABIB R: *De novo* membranous glomerulonephritis in renal allograft in children. *Clin Nephrol* 30:1-7, 1988.
25. BERGER BE, VINCENTI F, BIAVA C, AMEND Jr WJ, FEDUSKA N, SALVATIERRA Jr O: *De novo* and recurrent membranous nephropathy following kidney transplantation. *Transplantation* 35:315-319, 1983.
26. GALLA JH: IgA nephropathy. *Kidney Int* 47:377-387, 1995.
27. WEISS JH, BLANTHENA B, CURTIS JJ, LUCAS BA, LUCKE RG: A possible relationship between Henoch-Schönlein syndrome and IgA nephropathy (Berger's disease). *Nephron* 22:582-591, 1978.
28. KIM YS, JEONG HJ, CHOI KH, KIM MS, LEE HY, HAN DS, PARK K: Renal transplantation in patients with IgA nephropathy. *Transplant Proc* 28:1543-1544, 1996.
29. ODUM J, PEH CA, CLARKSON AR, BANNISTER KM, SEYMOUR AE, GILLIS D, THOMAS AC, MATHEW TH, WOODROFFE AJ: Recurrent mesangial IgA nephritis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 9:309-312, 1994.
30. KESSLER M, HIESSE C, HESTIN D, MAYEUX D, BOUBENIDER K, CHARPENTIER B: Recurrence of immunoglobulin A nephropathy after renal transplantation in cyclosporine era. *Am J Kidney Dis* 28:99-104, 1996.
31. FROHNERT PP, DONADIO JVJR, VELOSA JA, HOLLEY KE, STERIOFF S: The fate of renal transplants in patients with IgA nephropathy. *Clin Transplant* 11:127-133, 1997.
32. MARCÉN R, PASCUAL J, FELIPE C, MAMPASO F, GONZALO A, OROFINO L, ORTUÑO J: Recurrence of IgA nephropathy with nephrotic syndrome after kidney transplantation. *Nephron* 59:486-489, 1991.
33. MEULDERS Q, PIRSON Y, COSYNS JP, SQUIFFLET JP, VAN YPERSELE DE STRIHOUC: Course of Henoch-Schönlein nephritis after renal transplantation. *Transplantation* 58:1179-1186, 1994.
34. KOSELJ M, ROTT T: Immunoglobulin A nephropathy in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 24:2762-2764, 1992.
35. HIKI Y, KOBAYASHI Y, OOKUBO M, OBATA F, KASHIWAGI N: Association of HLA-DQW4 with IgA nephropathy in the Japanese population. *Nephron* 58:109-111, 1991.
36. PARK SB, JOO I, SUK J, CHO WH, PARK CH, KIM SP, PARK KK, KIM HC: IgA nephropathy in renal transplant recipients: Is it a significant cause of allograft failure? *Transplant Proc* 28:1540-1542, 1996.
37. FROHNERT PP, VELOSA JA, DONADIO JV, STERIOFF S: Renal transplantation in IgA nephropathy: The effect of HLA matching on recurrence of primary disease. *Transplant Proc* 26:1892, 1994.
38. COPPO R, AMORE A, CIRINA P, MESSINA M, BASOLO B, SEGOLONI G, BERTHOUX F, BOULHAROUZ R, EGIDO J, ALCAZAR R, CLARKSON AR, WOODROFFE A: IgA serology in recurrent and non-recurrent IgA nephropathy after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 10:2310-2315, 1995.
39. SUSSKIND BM, KERMAN RH, BROWNE BJ, HARTWELL BA, DAVIS BG, KATZ SM, VAN BUREN CT, KAHAN BD: The impact of elevated serum IgA and race on primary recipient renal allograft survival. *Transplantation* 61:205-211, 1996.
40. DIAZ-TEJEIRO R, MADUELL F, DIEZ J, ESPARZA N, ERRASTI P, PURROY A, PARDO J: Loss of renal graft due to recurrent IgA nephropathy with rapidly progressive course: an unusual clinical evolution. *Nephron* 54:341-343, 1990.
41. KIMATA N, TANABE K, ISHIKAMA N, OZU H, SONDA K, YUMURA W, TOMA H, NIHEI H, OTA K, TAKAHASHI K: Correlation between proteinuria and prognosis of transplant IgA nephropathy. *Transplant Proc* 28:1537-1539, 1996.
42. PARK SB, JOO I, PARK KA, CHO WH, PARK CH, KIM SP, PARK KK, KIM HC: Rapidly progressive glomerulonephritis in a renal transplant with recurrent IgA nephropathy. *Transplant Proc* 28:1529-1530, 1996.
43. STREATHER CP, SCOBLE JE: Recurrent IgA nephropathy in a renal allograft presenting as crescentic glomerulonephritis. *Nephron* 66:113, 1994.
44. NADASDY T, SILVA FG, HOGG RJ: Minimal change nephrotic syndrome-focal sclerosis complex (including IgM nephropathy and diffuse mesangial hypercellularity) in *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations*. 2nd ed, edited by Tisher CC, Brenner BM, Philadelphia, JB Lippincott Company, 1994, pp 330-389.
45. CAMERON JS: The enigma of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 50(Suppl 57):S119-S131, 1996.
46. CARVALHO MFC, FRANCO MF, SOARES VA: Glomerulonefrites primárias, em *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos*, 3ª ed, editado por Riella MC, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996, pp 287-303.
47. INGULLI E, TEJANI A: Incidence, treatment, and outcome of recurrent focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation in 42 allografts in children- a single-center experience. *Transplantation* 51:401-405, 1991.
48. SENGUTUVAN P, CAMERON JS, HARTLEY RB, RIGDEN S, CHANTLER C, HAYCOCK G, WILLIAMS DG, OGG C, KOFFMAN G: Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in transplanted kidneys: analysis of incidence and risk factors in 59 allografts. *Pediatr Nephrol* 4:21-28, 1990.
49. STRIEGEL JE, SIBLEY RK, FRYD DS, MAUER M: Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. *Kidney Int* 30(Suppl 19):S44-S50, 1986.
50. TEJANI A, STABLEIN DH: Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: A special report of North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Am Nephrol* 2(Suppl 12):S258-S263, 1992.
51. ARTERO M, BIAVA C, AMEND W, TOMLANOVICH S, VINCENTI F: Recurrent focal glomerulosclerosis: Natural history and response to therapy. *Am J Med* 92:375-383, 1992.
52. DANTAL J, BAATARD R, HOURMANT M, CANTAROVICH D, BUZELIN F, SOULILLOU JP: Recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation in patients with focal glomerulosclerosis. *Transplantation* 52:827-831, 1991.

53. CONLON PJ, BUTTERLY D, ALBERS F, RODBY R, GUNNELLS JC, HOWELL DN: Clinical and pathologic features of familial focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 26:34-40, 1995.
54. VINCENTI F, BIAVA C, TOMLANOVITCH S, AMEND Jr. WJC, GAROVOY M, MELZER J, FEDUSKA N, SALVATIERA Jr. O: Inability of cyclosporine to completely prevent the recurrence of focal glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Transplantation* 47:595-598, 1989.
55. BANFI G, COLTURI C, MONTAGNINO G, PONTICELLI G: The recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in kidney transplant patients treated with cyclosporine. *Transplantation* 50:594-596, 1990.
56. STEPHANIAN E, MATAS AJ, MAUER SM, CHAVERS B, NEVINS T, KASHTAN C, SUTHERLAND DER, GORES P, NAJARIAN JS: Recurrence of disease in patients retransplanted for focal segmental glomerulosclerosis. *Transplantation* 53:755-757, 1992.
57. ZIMMERMAN SW, MANN S: Increase urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 22:32-38, 1984.
58. SAVIN VJ, SHARMA R, SHARMA M, McCARTHY ET, SWAN SK, ELLIS E, LOVELL H, WARADY B, GUNWAR S, CHONKO AM, ARTERO M, VINCENTI F: Circulating factor associated with increase glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 334:878-883, 1996.
59. KERSHAW DB, SEDMAN AB, KELSCH RC, BUNCHMAN TE: Recurrent focal glomerulosclerosis in pediatric renal transplant recipients: Successful treatment with oral cyclophosphamide. *Clin Transplant* 8:546-549, 1994.
60. MOWRY J, MARIK J, COHEN A, HOGG R, SAHNEY S, ETTEGER R: Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis with high-dose cyclosporine A and plasmapheresis. *Transplant Proc* 25:1345-1346, 1993.
61. CAMERON JS: Glomerulonephritis in renal transplants. *Transplantation* 24:237-245, 1982.
62. BRANGER B, ZABADANI B, VECINA F, MAYOR M, DRACON M: Late relapse of rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) in a transplant patient: Efficacy of apheresis. *Transplant Proc* 27:1748, 1995.
63. GÖBEL J, OLBRICHT CJ, OFFNER G, HELMCHEN U, REPP H, KOCH KM, FREI U: Kidney transplantation in Alport's syndrome: long-term outcome and allograft anti-GBM nephritis. *Clin Nephrol* 38:299-304, 1992.
64. PESTANA JOAM, SILVA Jr. HT, AJZEN H, PEREIRA BA, MOURA LA: Glomerulonefrite após transplante renal em síndrome de Alport - relato de caso. *J Bras Nefrol* 17:55-58, 1995.
65. CARVALHO MFC, FRANCO MF, SOARES VA: Glomerulonefrite membranoproliferativa idiopática, em *Atualidades em Nefrologia 4*, editado por Cruz J, Barros RT, São Paulo, Sarvier, 1996, pp 81-92.
66. BURKHOLDER PM, MARCHAND A, KRAUGER RP: Mixed membranous and membranoproliferative glomerulonephritis: a correlative light, immunofluorescence and electron microscopic study. *Lab Invest* 23:459-479, 1970.
67. CHENG SC, BALBI AL, VIERO RM, THEREZO ALS, SOARES VA: Glomerulonefrite membranoproliferativa: estudo anatômico-clínico e evolutivo de 22 pacientes. *J Bras Nefrol* 2:122-130, 1989.
68. HABIB R, ZUROWSKA A, HINGLAIS N, GUBLER MC, ANTIGNAC C, NIAUDET P, BROYER M, GAGNADOUX MF: A specific glomerular lesion of graft: Allograft glomerulopathy. *Kidney Int* 44(Suppl 42):S104-S111, 1993.
69. ANDRESDOTTIR MB, ASSMANN KJM, HOITSMA AJ, KOENE RAP, WETZELS JFM: Recurrence of type I membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation. Analysis of the incidence, risk factors and impact on graft survival. *Transplantation* 63:1628-1633, 1997.
70. GLICKLICH D, MATAS AJ, SABLAY LB, SENITZER D, TELLS VA, SOBERMAN R, VEITH FJ: Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis type 1 in successive renal transplants. *Am J Nephrol* 7:143-149, 1987.
71. CAHEN R, TROLLIET P, DIJOU F, MEGRI K, FRANÇOIS B: Severe recurrence of type I membranoproliferative glomerulonephritis after transplantation: Remission on steroids and cyclophosphamide. *Transplant Proc* 27:1746-1747, 1995.
72. DROZ D, NABARRA B, NOEL LH, LEIBOWITZ J, CROSNIER J: Recurrence of dense deposits in transplanted kidneys: I sequential survey of the lesions. *Kidney Int* 15:386-395, 1979.
73. EDDY A, SIBLEY R, MAUER SM, KIM Y: Renal allograft failure due to recurrent dense intramembranous deposit disease. *Clin Nephrol* 21:305-313, 1984.
74. LEIBOWITZ J, HALBWACHS L, WATTEL S, GAILLARD MH, DROZ D: Recurrence of dense deposits in transplanted kidneys: II serum complement and nephritic factor profiles. *Kidney Int* 15:396-403, 1979.
75. MORALES JM, MARTINEZ MA, MUÑOZ DE BUSTILLO E, MUNÓZ MA, GOTA R, USERA G: Recurrent type III membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Transplantation* 63:1186-1188, 1997.
76. SAMPAIO M, BALBI AL, MARTIN LC, CHIOU CS, CHEIDE L, PEREIRA ACC, BIGNARDI JH, VIEIRO RM, SOARES VA: Glomerulonefrite membranosa idiopática: História natural e fatores prognósticos. *Nefrol Latinoamericana* 2:176-183, 1995.
77. COUCHOUD C, POUTEIL-NOBLE C, COLON S, TOURAINE JL: Recurrence of membranous nephropathy after renal transplantation. *Transplantation* 59:1275-1279, 1995.
78. DAVISON AM, JOHNSTON PA: Allograft membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transpl* 7(Suppl 1):114-118, 1992.
79. MONTAGNINO G, COLTURI C, BANFI G, AROLDI A, TARANTINO A, PONTICELLI C: Membranous nephropathy in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 47:725-727, 1989.
80. ROBLES NR, GOMES-CAMPDERA FJ, ANAYA F, NIEMBRO E, RENGEL MA, VALDERRABANO F: Is the development of *de novo* allograft membranous nephropathy linked to ureteric obstruction? (Letter-comment) *Nephrol Dial Transplant* 8:883-884, 1993.
81. HOITSMA AJ, KROON AA, WETZELS JFM, ASSMANN KJM, BERDEN JHM, KOENE RAP: Association between ureteral obstruction and *de novo* membranous nephropathy in renal allografts. *Transplant Proc* 22:1388-1389, 1990.
82. HEIDET L, GAGNADOUX MF, BEZIAU A, NIAUDET P, BROYER M, HABIB R: Recurrence of *de novo* membranous glomerulonephritis on renal grafts. *Clin Nephrol* 41:314-318, 1994.
83. FIRST MR, MENDOZA N, MARYNIAK M, WEISS MA: Membranous glomerulopathy following kidney transplantation. *Transplantation* 38:603-607, 1984.
84. JOHNSTON PA, GOODE NP, APARICIO SR, DAVISON AL: Membranous allograft nephropathy. Remission of nephrotic syndrome with pulse methylprednisolone and high-dose alternate day steroids. *Transplantation* 55:214-216, 1993.

DOENÇA CARDIOVASCULAR: IMPORTANTE FATOR DE MORBIDADE E MORTALIDADE NO TRANSPLANTE RENAL

Carmen Tzanno Branco Martins



A doença cardiovascular é a principal causa e morte no pós-transplante renal (dados do Registro Europeu de Diálise e Transplante – EDTA e United States Register Data System – USRDS). No Brasil, a infecção é a primeira e a cardiovascular a segunda causa de mortalidade no pós-transplante renal.

História de infarto agudo ou de revascularização miocárdica na fase de uremia ou no período pré-transplante está presente em 12 a 18% dos pacientes renais¹. A incidência de aterosclerose, causadora de eventos cardiovasculares, encontra-se aumentada na população de pacientes renais crônicos (pré-diálise, em diálise e no pós-transplante renal)².

Os fatores de risco como idade avançada, *Diabetes mellitus*, hipertensão arterial^{3,4}, tabagismo⁵, dislipidemia⁶, disproteinemia, hiperfibrinogenemia⁷, tratamento imunossupressor com corticóides⁸ e ciclosporina aumentam o risco de eventos cardiovasculares no paciente renal crônico⁹. Dados do Registro Europeu de Diálise e Transplante (EDTA) demonstram que a mortalidade por doença cardíaca isquêmica é 16 a 19 vezes mais freqüente na população de renais crônicos quando comparada à população geral¹⁰. A presença de hipertensão arterial, fator de risco para a formação de placas de aterosclerose, aumenta a incidência de acidentes cardiovasculares¹¹ seguidos de dislipidemia (nível baixo de HDL-colesterol) tanto na população urêmica como na não-urêmica¹².

A análise retrospectiva dos 46.971 transplantes renais de cadáver realizados entre outubro de 1987 e março de 1995 na América do Norte pelo UNOS (United Network for Organ Sharing-Scientific Renal Transplant Registry) verificou que

ocorreram 5.036 óbitos nesse período. Na análise do dados observou-se ainda que 1.716 enxertos de pacientes com idade superior a 45 anos e diabéticos tipo II apresentavam boa função renal. A primeira causa de morte dos pacientes foi doença aterosclerótica coronariana¹³.

No período de janeiro de 1961 a dezembro de 1975, ocorreram 122 óbitos em 316 pacientes (39 retransplantes) na Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). A maioria dos óbitos (69%) ocorreu nos primeiros seis meses pós-transplante renal e foi mais freqüente nos receptores de rim de cadáver. A infecção foi a responsável por mais da metade dos óbitos (51,6%) e acometeu principalmente o pulmão. Complicações decorrentes da uremia no pós-transplante renal foram responsáveis por 26,2% dos óbitos. Neste período, observamos um pequeno número de mortes devido a acidente cerebrovascular e a infarto agudo do miocárdio (5,7%). Estes dados representam a fase inicial da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), primeira Unidade de Transplante Renal (UTR) do país, e, na época, a mortalidade foi semelhante à da literatura¹⁴.

A análise dos transplantes realizados pela UTR num período posterior, entre janeiro de 1983 e dezembro de 1990, constatou a presença de 140 óbitos entre 881 transplantes (111 retransplantes). A mortalidade desta fase foi menor do que a mortalidade do período anterior. A principal causa de óbito continuou sendo a infecciosa (68/140 = 48,6%) e quase a metade dos óbitos ocorreu em pacientes receptores de rim de cadáver (22,6%),

entretanto a causa cardiovascular passou do terceiro para o segundo lugar (34/140 = 24,3%). A maior mortalidade infecciosa observada nos receptores de rim de cadáver deveu-se, possivelmente, à necessidade do uso de uma terapêutica imunossupressora mais agressiva neste grupo¹⁵.

A análise da mortalidade de 105 pacientes transplantados renais com mais de 10 anos de seguimento verificou 10,7% (11/105) de óbitos. A neoplasia foi a principal causa de morte (4/11 = 36,3%) seguida por três casos de infecção (27,2%), três casos por doença cardiovascular (27,2%) e um caso de hemorragia digestiva¹⁶.

O Registro Norteamericano (US Renal Data System 1997 annual report) mostrou que a taxa de mortalidade cardiovascular ajustada por idade, sexo e raça foi maior em pacientes com idade entre 20 e 44 anos, em diálise ou transplantados. A mortalidade cardiovascular foi a mais freqüente independentemente da faixa etária, entretanto foi significativamente importante nos pacientes acima de 45 anos, diabéticos e hipertensos.

A doença cardiovascular (morte súbita, infarto agudo do miocárdio e miocardiopatia) e os acidentes cerebrovasculares foram responsáveis por 54% dos óbitos em pacientes diabéticos em diálise e 46% das mortes em pacientes diabéticos transplantados com boa função renal. Entretanto, a taxa de mortalidade entre os pacientes diabéticos transplantados que perderam o enxerto renal foi 13% maior do que aqueles que permaneceram em diálise. Os pacientes renais crônicos não-diabéticos transplantados, mesmo aqueles que perderam o enxerto, apresentam uma taxa de mortalidade 35% menor quando comparados aos nunca transplantados e em diálise.

A aterosclerose é a principal causa de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e gangrena das extremidades, sendo responsável por 50% das mortes nos países industrializados. Agressões crônicas do endotélio e da musculatura lisa vascular, como por exemplo a hipertensão arterial e os níveis elevados de LDL-colesterol, desencadeiam uma resposta inflamatória-fibroproliferativa exacerbada que resulta na formação da placa aterosclerótica¹⁷.

A hiperlipidemia está presente em 80% dos receptores de transplantes cardíacos e 74% dos receptores de rim¹. A hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia são fatores de risco independentes de morbidade e mortalidade cardiovascular^{18,19}. A dislipidemia expõe tanto o paciente transplantado quanto a população em geral ao mesmo risco de eventos cardiovasculares^{20,21}. As alterações lipídicas são freqüentes na insuficiência renal crônica¹³ e podem persistir ou se agravar

após o transplante apesar da normalização da função renal²². No pós-transplante, a hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia estão presentes em 1/4 a 1/3 dos pacientes com enxerto funcionante.

Nos pacientes transplantados, o LDL-colesterol e VLDL geralmente se apresentam elevados e os níveis de HDL-colesterol mantêm-se sem grandes alterações. A hipercolesterolemia é mais acentuada nos pacientes que recebem ciclosporina que naqueles tratados com azatiopina²³.

A dieta hipoprotéica prescrita na fase pré-diálise contém, em geral, alta concentração de lípidos e carboidratos e exacerba a hipertrigliceridemia nesses pacientes²⁴. A hipercolesterolemia está presente em mais de 25% dos pacientes renais crônicos e os baixos níveis de HDL-colesterol²⁵ e a hipertrigliceridemia estão presentes em aproximadamente 50% dos pacientes.

A etiopatogênese da dislipidemia na uremia e no pós-transplante são distintas. Na uremia, não ocorre um aumento da síntese e secreção de lipoproteínas. O acúmulo de triglicérides e a redução de HDL-colesterol, em geral, são resultantes da diminuição do catabolismo e, "clearance" de lipoproteínas contendo Apo-B, em função da redução de atividade da lipoproteína lipase (LPL) e da atividade da lecitina-colesterol aciltransferase. O paciente renal crônico apresenta uma redução da atividade da LPL talvez por um fator inibidor presente no soro urêmico, ou através da resistência periférica ou deficiência de insulina, ou pela inibição da secreção de insulina causada pelo paratormônio, ou pela redução da razão apoC-II/apoC-III. O tratamento dialítico pode reduzir os níveis de triglicérides nos casos em que se usam membranas sintéticas com alto fluxo e heparina de baixo peso molecular.

A etiopatogênese da aterosclerose em pacientes transplantados renais ainda não foi totalmente elucidada². As causas de hiperlipidemia no pós-transplante são múltiplas:

1. drogas imunossupressoras: corticóides e ciclosporina;
2. disfunção renal/proteinúria maciça;
3. idade avançada, sexo feminino, aumento de peso e *Diabetes mellitus*;
4. uso de drogas que alteram o perfil lipídico (diuréticos, betabloqueadores etc.).

Um estudo recente de ultra-sonografia de artérias carótidas pós-transplante renal revelou um aumento de prevalência de placas ateroscleróticas na parede arterial de pacientes hiperlipidêmicos. Setenta e cinco por cento dos pacientes apresentaram uma placa uni ou bilateral na artéria carótida, comparados a 16% dos pacientes do grupo controle²⁶. As alterações ateroscleróticas em arté-

rias carótidas se correlacionam com a ocorrência de aterosclerose coronariana²⁷. Deste modo, podemos inferir que pacientes hiperlipidêmicos apresentam um risco maior de acidentes cerebrovasculares e cardiovasculares no pós-transplante renal.

Drüeke et al. observaram uma incidência elevada de morte cardiovascular após 11 a 12 anos de transplante renal²⁸. Os pacientes que morreram por infarto agudo do miocárdio apresentaram altas taxas de colesterol, Apo-B, CII, CIII e lipoproteínas E. O tabagismo foi mais freqüente nesse grupo, assim como o uso de doses elevadas de anti-hipertensivos.

Num estudo multicêntrico norueguês entre 1989 e 1991, foram analisados 406 pacientes transplantados com rim funcionante, ou seja, 43% da população nacional de transplantados renais. Dentre os pacientes transplantados, $\frac{2}{3}$ (63%) apresentaram uma razão HDL:LDL-colesterol > 3 , o que indica um risco elevado de doença coronariana aterosclerótica. Quando comparados com a população geral, pareados quanto ao sexo e idade, os pacientes transplantados apresentaram níveis de triglicérides, colesterol e HDL-colesterol mais elevados, sendo a hipercolesterolemia maior nos pacientes de sexo feminino. As mulheres receberam uma dose maior de corticóides porque, nas fases iniciais do transplante, não se administra prednisona quanto à superfície corporal. A redução da função renal ("clearance" de creatinina abaixo de 30ml/min) esteve associada a níveis elevados de triglicérides e colesterol e diminuição de HDL-colesterol. Também houve associação entre níveis elevados de triglicérides e uso de betabloqueadores e diuréticos²⁹.

Numa análise de 47 pacientes receptores de enxerto renal na UTR-HC-FMUSP, por um período de cinco anos, verificou-se que as alterações lipídicas estão relacionadas ao tempo pós-transplante, sendo praticamente nulas após cinco anos de seguimento. Os pacientes transplantados apresentaram uma elevação de 50% nos níveis de colesterol e triglicérides nos primeiros três meses pós-transplante renal. As alterações foram mais importantes naqueles pacientes que receberam maior dose de corticóides. Entretanto, não se observou correlação direta entre os níveis de lipoproteínas e a dose de prednisona em mg/m² de superfície corporal. Também, não se observou correlação com o aumento de peso corporal. A avaliação na fase pré-transplante revelou que as alterações se intensificaram no período pós-transplante. Naqueles que apresentavam níveis normais anteriormente, houve elevação no pós-transplante²⁹. A imunossupressão aumenta os níveis de lípidios plasmáticos³⁰, sendo que corticosteróides em dias alternados reduzem a hipercolesterolemia em transplantados renais.

Durante o seguimento por 36 meses de 500 pacientes transplantados renais sob tratamento com ciclosporina e prednisona, os autores verificaram complicações cardio e cerebrovasculares em 46 pacientes (9,4%). Os eventos foram mais comuns nos pacientes hiperlipidêmicos (15,4%) do que nos normolipidêmicos (5,2%)³¹.

A abordagem da hiperlipidemia pós-transplante nunca teve a merecida atenção. É um tratamento controverso, visto que não há normas bem estabelecidas e dirigidas para o controle de dislipidemias em pacientes transplantados e que a literatura descreve casos de rhabdomiólise com o uso de doses elevadas de lovastatina em pacientes recebendo ciclosporina.

A dieta pobre em colesterol e a redução de peso corporal são preconizados como primeira medida terapêutica. Alternar dias para administração de corticóides, substituir a ciclosporina por azatioprina ou diminuir a dose de corticóides e ciclosporina administradas também são medidas úteis. A aférese de LDL-colesterol já foi sugerida como alternativa terapêutica, mas ainda está sob avaliação.

Os pacientes, em geral, melhoram com o tempo, uma vez que ocorre normalização da função renal e redução concomitante da dose das drogas imunossupressoras. Normalmente, o tratamento com drogas redutoras de colesterol deve ser considerado somente após os primeiros seis meses pós-transplante e com a redução da dose de corticóides.

Em geral, o tratamento com drogas redutoras de colesterol, nos casos de hipercolesterolemia primária, está indicado quando o colesterol total está acima de 240mg/dl ou o LDL-colesterol, maior que 160mg/dl³². Naqueles pacientes com outros fatores de risco associadas, como doença coronariana, hipertensão arterial e tabagismo, recomenda-se a redução dos níveis de LDL-colesterol abaixo de 130mg/dl.

Não há argumentos que apóiem o emprego de critérios especiais no caso dos transplantados renais. Conseqüentemente, mais de 65% dos pacientes pós-transplante devem ser tratados.

O estudo escandinavo sobre sobrevida e uso de sinvastatina³³, num seguimento de 4.444 pacientes, verificou uma diminuição da mortalidade em 30% e uma redução de 44% dos eventos coronarianos com o tratamento.

A hiperlipidemia é extremamente freqüente pós-transplante cardíaco e a doença coronariana acelerada é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com mais de um ano de transplante³⁴. O Registro Lipídico de Transplantes Cardíacos da Sociedade Internacional de Transplantes Cardíacos e Pulmonares verificou que dentre os 30.000 transplantados cardíacos

desde 1983, 64% apresentavam LDL-colesterol maior que 130mg/dl e 41% apresentavam triglicérides acima de 200mg/dl após os primeiros seis meses do transplante cardíaco³⁵.

Nesse caso, o tratamento com drogas redutoras de colesterol também é discutível. Estudos de séries de pacientes usando lovastatina, sinvastatina e pravastatina demonstraram 1% de incidência de rabiomiólise (definida como elevação de creatininaquinase acima de 10 vezes o limite superior normal, associada a sintomas musculares). A incidência de efeitos adversos se correlaciona com a dose utilizada. Os casos descritos de rabiomiólise ocorreram em pacientes que utilizaram doses elevadas de estatinas (80mg/dia). O uso de lovastatina (80mg/dia) em pacientes transplantados cardíacos resultou numa incidência elevada de rabiomiólise e insuficiência renal aguda^{36,37}. Aproximadamente 30% da lovastatina administrada oralmente é absorvida pelo intestino e é metabolizada no fígado, sendo que apenas 5% da droga absorvida alcança a circulação sanguínea. Os autores postulam que a administração concomitante da ciclosporina, que também é metabolizada no fígado, pode reduzir o "clearance" da droga e aumentar os níveis circulantes de lovastatina e, conseqüentemente, sua toxicidade. Outros efeitos colaterais: náuseas, vômitos, catarata e aumento das transaminases hepáticas em 1 a 3% dos pacientes tratados com lovastatina também foram descritos.

A seguir, foram realizados diversos estudos com doses menores de estatinas (10 a 20mg/dia) logrando excelentes resultados e sem efeitos colaterais. Um estudo não-duplo-cego, num único centro, com seguimento de um ano avaliando a administração de pravastatina na dose de 20 ou 40mg/dia iniciada duas semanas pós-transplante cardíaco mostrou uma redução significativa na taxa de mortalidade e uma baixa incidência de arteriopatia pós-transplante cardíaco³⁸. A ação das estatinas, inibidoras da HMG-CoA-redutase, resulta na diminuição da síntese endógena de colesterol e dos receptores de LDL, que suprem a célula com o colesterol necessário para formação da membrana celular durante a divisão celular³⁹. Resulta também numa diminuição de síntese de proteínas que regulam a formação da membrana nuclear e uma diminuição da ativação celular. Esses efeitos levam a um efeito antimitogênico, ou seja, inibição do crescimento e da atividade celular⁴⁰. Pacientes que recebem estatinas apresentam também uma diminuição da atividade de células "natural killers" (NK), diminuição de crises de rejeição no pós-transplante renal e aumento da sobrevida do enxerto no pós-transplante cardíaco⁴¹.

Existem dados de literatura correlacionando rejeição crônica e hipercolesterolemia^{42,43}, assim como aumento no número de crises de rejeição nos primeiros seis meses pós-transplante renal⁴⁴. A vasculopatia coronariana pós-transplante cardíaco também está relacionada a níveis elevados de colesterol⁴⁵.

Os efeitos imunossupressores observados com o uso de estatinas podem ser secundários à interação entre a ciclosporina e a estatina. A ciclosporina é altamente lipofílica⁴⁶. A pravastatina, por exemplo, pode exercer seu aparente efeito imunossupressor reduzindo os níveis de colesterol e aumentando a biodisponibilidade de ciclosporina, desse modo aumentando o efeito imunossupressor da ciclosporina. Os efeitos imunossupressores da pravastatina, como diminuição da atividade das células NK e da proliferação linfocitária, somente são observados em pacientes usando ciclosporina. A atividade de células NK inclusive é restaurada em experimentos *in vitro* após adição de Interleucina-2.

Os inibidores da HMGCo-A-redutase também diminuem a produção de TGF-beta-1 implicado na patogênese da rejeição crônica⁴⁷. Todos esses efeitos ainda estão sob investigação e ainda não existe comprovação científica sobre os efeitos imunomoduladores dessas drogas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PARFREY PS, FOLEY RN, HARNETT JD, KENT GM, MURRAY D, BARRE PE: Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 49:1428-1434, 1996.
2. ONG CS, POLLOCK CA, CATERSON RJ, MAHONY JF, WAUGH DA, IBELS LS: Hyperlipidemia in renal transplant recipients: natural history and response to treatment. *Medicine* (Baltimore) 73:215-223, 1994.
3. CHAPMAN JR, MARCEN R, ARIAS M, RAINE AEG, DUNNILL MS, MORRIS PJ: Hypertension after renal transplantation. A comparison of cyclosporine and conventional immunosuppression. *Transplantation* 43:860-864, 1987.
4. KASISKE BL: Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 84:985-992, 1988.
5. NEATON JD, WENTWORTH D: Serum Cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 31,6099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 152:56-64, 1992.
6. BITTAR AE, RATCLIFFE PJ, RICHARDSON AJ, RAINE AEG, JONES L, YUDKIN PL: The prevalence of hyperlipidemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 50:987-992, 1990.
7. JUNGERS P, MASSY ZA, NGUYEN KHOA T, FUMERON C, LABRUNIE M, LACOUR B, DESCAMPS-LATSCHA B, MAN NK: Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 12:2597-2602, 1997.
8. HRICIK DE, MAYES JT, SCHULAK JA: Independent effects of cyclosporine and prednisone on posttransplant hypercholesterolemia. *Am J Kidney Dis* 18:353-358, 1991.

9. SCHORN TF, KLIEM V, BOJANOVSKI M, BOJANOVSKI D, REPP H, BUNZENDAHL H, FREI U: Impact of long-term immunosuppression with cyclosporin A on serum lipids in stable renal transplant recipients. *Transpl Int* 4:92-95, 1991.
10. RAINE AEG, MARGREITER R, BRUNNER FP, ELRICH JH, GEERLINGS W, LANDAIS P, LOERAT C, MALLICK NP, SEIWOOD NH, TUFVESON G: Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 7(Suppl 2):7-35, 1992.
11. STAMLER J, STAMLER R, NEATON JD: Blood pressure, systolic and diastolic and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 8,153:598-615, 1993.
12. ATTMAN P, SAMUELSON O, ALAUPOVIC P: Diagnosis and classification of dyslipidemia in renal disease. *Blood Purif* 14:49-57, 1996.
13. HIRATA M, CHO YW, CECKA M, TERASAKI PI: Patient death after renal transplantation – an analysis of its role in graft outcome. *Transplantation* 61:1479-1483, 1996.
14. IANHEZ LE, GASI E, SALDANHA LB, FREIRE GC, GÓES GM, SABBAGA E: Análise de 122 casos de óbito de pacientes com aloenxerto renal. *AMB Rev Ass Med Bras* 23(12):413-417, 1977.
15. IANHEZ LE, PAULA FJ, NAHAS WC, SABBAGA E: Análise das causas de perda do enxerto e do óbito de 881 transplantes renais de 1983 a 1990 na Universidade de São Paulo, Brasil. *Nefrol Latinoam* 2(3):244-250, 1995.
16. IANHEZ LE, CHOCAIR PR, FONSECA JA, ARAP S, SABBAGA E: Follow-up of 105 kidney transplant recipients with more than ten years of function. *Transplant Proc* 21(1):2190-2191, 1989.
17. RUSSELL R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362:801-809, 1993.
18. ABERG H, LITHELL H, SELINUS I, HEDSTRAND H: Serum Triglycerides are a risk factor for myocardial infarction but not for angina pectoris. *Atherosclerosis* 54:89-97, 1985.
19. Expert Panel on Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 269:3015-3023, 1993.
20. KASISKE BL, UMEN AJ: Persistent hyperlipidemia in renal transplant patients. *Medicine* (Baltimore) 66:309-316, 1987.
21. VATSALA A, WEINBERG RB, SCHOENBERG L, GREVEL J, GOLDSTEIN RA, van BUREN CT, LEWIS RM, KAHAN BD: Lipid abnormalities in cyclosporin-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 48:37-43, 1989.
22. CASTELAO AM, GRINÓ JM, ANDRÉS E, GILVERNET S, SERÓN D, CASTIÑERAS MJ, ROCA M, GALCERÁN, GONZÁLEZ MT, ALSINA J: HMGCoA reductase inhibitors lovastatin and simvastatin in the treatment of hypercholesterolemia after renal transplantation. *Transplant Proc* 25(1):1043-1046, 1993.
23. HARRIS KP, RUSSEL GI, PARVIN SD, VEITCH PS, WALLS J: Alterations in lipid and carbohydrate metabolism attributable to cyclosporine A in renal transplant recipients. *Br Med J* (Clin Res) 292:16, 1986.
24. MITTMAN N, AVRAM MM: Dyslipidemia in renal disease. *Semin Nephrol* 16(3):202-213, 1996.
25. CHAN MK, VARGHESE Z, MOORHEAD JF: Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation. *Kidney Int* 19:625-637, 1981.
26. JOGESTRAND T, FEHRMAN-EKHOLM I, ANGELIN B, BERGLUND L, GÄBEL H: Increased prevalence of atherosclerotic wall changes in patients with hyperlipidaemia after renal transplantation. *J Intern Med* 239:177-180, 1996.
27. CRAVEN TE, RYU JE, ESPELAND MA, KAHL FR, MCKINNEY WM, TOOLE JF, KAHL FR, MCKINNEY WM, TOOLE JF, McMAHAN MR, THOMPSON CJ, HEISS G, CROUSE JR: Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case controle study. *Circulation* 82:1230-1242, 1990.
28. DRÜEKE TB, ABDULHASSIH Z, LACOUR B, BADER C, CHEVALIER A, KREIS H: Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int* 39(Suppl 31):S24-S28, 1991.
29. IANHEZ LE, FONSECA JA, CRUZ O, SABBAGA E: Alterações do metabolismo lipídico com pacientes com alotransplante renal. *Arq Bras Cardiol* 34(1):35-39,1980.
30. GURECKI J, WARTY V, SANGHVI A: The transport of cyclosporine in association with plasma lipoproteins in heart and liver transplant patients. *Transplant Proc* 17:1977, 1985.
31. WANNER C, BARTENS W, GALLE J: Clinical utility of antilipidemic therapies in chronic renal allograft failure. *Kidney Int* 48(Suppl 52):S60-S62, 1995.
32. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 148:36-69, 1988.
33. The Scandinavian Simvastatin survival study group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1765-1769, 1994.
34. HOSENPUD J, NOVICK RJ, BREEN TJ, KECK B, DAILY P: The registration of the international society for heart and lung transplantation: twelfth official report. *J Heart Lung Transplant* 14:805-815, 1995.
35. BALLANTYNE CM, RADOVANCEVIC B, FARMER JA, FRAZIER OH, CHANDLER I, PAYTON-ROSS C, COCANOUGH B, JONES PH, YOUNG JB, GOTTO AM: Hyperlipidemia after heart transplantation: report of a 6-year experience, with treatment recommendations. *J Am Col Cardiol* 19:1315-1321, 1992.
36. CORPIER CL, JONES PH, SUKI WN, LEDERER ED, QUINONES MA, SCHMIST SW, YOUNG JB: Rhabdomyolysis and renal injury with lovastatin use. Report of two cases in cardiac transplant recipients. *JAMA* 260:239-241, 1988.
37. NORMAN DJ, ILLINGWORTH D, MUNSON J, HOSENPUD J: Myolysis and acute renal failure in a heart transplant recipient receiving lovastatin. *N Engl J Med* 318:46-47, 1988.
38. BALLANTYNE CM, BOURGE RC, DOMALIK L, EISEN HJ, FISHBEIN DP, KUBO SH, LAKE KD, RADOVANCEVIC B, TAYLOR DO, VENTURA HO, YANCY CW, YOUNG JB: Treatment of hyperlipidemia after heart transplantation and rationale for the heart transplant lipid registry. *Am J Cardiol* 78:532-535, 1996.
39. GOLDSTEIN JL, BROWN MS: Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 343:425-430, 1990.
40. CHAKRABARTI R, ENGELMAN EG: Interrelationships between mevalonate metabolism and the mitogenic signaling pathway in T lymphocyte proliferation. *J Biol Chem* 266(19):12216-12222, 1991.
41. KATZNELSON S, KOBASHIGAWA JA: Dual roles of HMG-Co-A reductase inhibitors in solid organ transplantation: lipid lowering and immunosuppression. *Kidney Int* 48(Suppl 52):S112-S115, 1995.
42. GUIJARRO C, MASSY ZA, KASISKE BL: Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia. *Kidney Int* 48(Suppl 52):S56-S59, 1995.
43. ISONIEMI H, NURMINEN M, TIKKANEN MJ, WILLEBRAND EV, KROGERUS L, AHONEN J, EKLUND B, HÖCKERSTEDT K, SALMELA K, HÄYRY P: Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 57:68-72, 1994.
44. DIMENY E, FELLSTROM B, LARSSON E, TUFVESON G, LITHELL H: Hyperlipoproteinemia in renal transplant recipients: Is there a linkage with chronic vascular rejection? *Transplant Proc* 25:2065-2066, 1993.
45. JOHNSON MR: Transplant coronary disease: Nonimmunologic risk factors. *J Heart Lung Transplant* 11:S124-S132, 1992.
46. BALLANTYNE CM: Lipids and cyclosporin A. *Transplant Immunol Lett* 8:4-19, 1992.
47. HAN DC, KIM JH, CHA MK, SONG KI, HWANG SD, LEE HB: Effect of HMGCo-A reductase inhibition on TGF- β 1 mRNA expression in diabetic rat glomeruli. *Kidney Int* 48(Suppl 51):S61-S65, 1995.

POLICITEMIA PÓS-TRANSPLANTE RENAL

Marilda Mazzali
Gentil Alves Filho



CONSIDERAÇÕES GERAIS

Há mais de duas décadas foi descrita, pela primeira vez, a policitemia pós-transplante renal¹ e, desde então, vários autores têm tentado estabelecer sua frequência e os mecanismos fisiopatogênicos.

A definição de policitemia pós-transplante renal (PPTx) compreende uma elevação superior a 2,5 desvios padrão dos valores de hematócrito encontrados na população normal, correspondendo a índices acima de 51% para o sexo masculino e 49% para o feminino, ou a valores de hemoglobina superiores a 17g/dl para homens e 16g/dl para mulheres².

A PPTx pode ser classificada em absoluta secundária e relativa. A policitemia absoluta secundária é caracterizada por um aumento da massa eritrocitária, decorrente da hipoxemia tecidual desencadeada pela altitude, pela anemia, por hemoglobinopatias com alta afinidade pelo oxigênio e também pela secreção inadequada de eritropoetina (EPO). Já a policitemia relativa caracteriza-se pela redução do volume plasmático na presença de massa eritrocitária normal, podendo estar associada ao tabagismo, ao uso de diuréticos, à depleção de volume e à hipertensão arterial^{3,4}.

O fato de alguns autores utilizarem a massa eritrocitária como critério diagnóstico de policitemia, enquanto que outros usam apenas a elevação do hematócrito em sua definição faz com que a incidência da PPTx em adultos varie entre 6 e 25% nos pacientes estudados^{2,4,5}, sendo raramente descrita em crianças⁶.

Em relação ao tempo de aparecimento, a PPTx pode ter início em qualquer período, variando, na presença de função renal normal do enxerto, de três meses a sete anos e meio após o implante renal², com maior frequência durante o

primeiro ano⁴. Pode ser autolimitada, havendo relatos de remissão espontânea em 39% dos pacientes, 21 meses após o diagnóstico⁷.

Apesar da possibilidade de remissão espontânea, a PPTx pode estar associada com morbidade significativa, pelo maior risco de ocorrência de fenômenos tromboembólicos, tanto arteriais como venosos⁸. Estudos demonstraram uma maior incidência de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e tromboembolismo de membros e de pulmão em pacientes transplantados renais com hematócrito acima de 46%, quando comparados àqueles com hematócrito normal⁹. Outra complicação da PPTx é o agravamento da hipertensão arterial preexistente, além de sintomas gerais como cefaléia, tonturas, rubor cutâneo e embaçamento visual². Assim, tanto a policitemia absoluta secundária como a relativa devem ser corrigidas, na tentativa de prevenção destas complicações.

A PPTx parece apresentar etiologia multifatorial e, entre os fatores de risco aventados para o seu desenvolvimento, podemos destacar a estenose da artéria renal do rim transplantado¹⁰, a ocorrência de episódios de rejeição aguda¹¹, a rejeição crônica do enxerto, o aumento da produção de EPO pelos rins nativos^{12,13}, a hidronefrose do rim transplantado², o aumento da síntese hepática de eritropoetina¹⁴, o controle do hiperparatireoidismo¹⁵ e a toxicidade pela ciclosporina^{16,17}.

Entre as possíveis etiologias da PPTx, a estenose da artéria renal do enxerto foi aventada por Bacon et al.¹⁰ que, estudando quatro pacientes com estenose da anastomose arterial do rim transplantado, encontraram policitemia com aumento da massa eritrocitária em três. Sugeriram assim que a redução do fluxo sanguíneo renal promovi-

da pela estenose arterial levaria à hipóxia tecidual, com conseqüente estímulo para a produção e liberação de EPO. Assim, propuseram que o diagnóstico de estenose da artéria renal do rim transplantado deveria ser afastado naqueles pacientes que desenvolviam PPTx.

A influência da função renal do rim transplantado no desenvolvimento da PPTx permanece controversa. Alguns autores sugeriram que os episódios de rejeição aguda, promovendo isquemia da região intersticial, levariam a um aumento da síntese de EPO, com conseqüente elevação do hematócrito¹⁸. Entretanto, estudos recentes associaram a ocorrência de PPTx à manutenção da função renal adequada do enxerto, demonstrando que os episódios de rejeição aguda cursaram com queda do hematócrito^{4,11}.

A manutenção da produção de EPO pelos rins nativos como causa da PPTx foi sugerida por estudos que demonstraram, nos pacientes com PPTx, uma maior produção de eritropoietina pelos rins nativos em relação ao rim transplantado^{13,19}. Os níveis de renina apresentaram o mesmo padrão, sugerindo que os rins remanescentes fossem a fonte produtora de EPO. Esta maior produção de EPO pelos rins nativos estaria associada às alterações vasculares provocadas pela doença de base ou potencializadas pela ciclosporina, de forma a promover um maior estímulo isquêmico para o interstício, com maior liberação de EPO¹³. Desta forma, o tratamento sugerido seria a nefrectomia dos rins nativos ou a sua embolização¹⁹.

A utilização de ciclosporina como tratamento imunossupressor também estaria associada ao desenvolvimento de PPTx, conforme demonstrado por Fang et al.²⁰, que, comparando os parâmetros hematológicos de pacientes transplantados renais com os vários protocolos de imunossupressão, observaram maior incidência de policitemia no grupo de pacientes que utilizavam ciclosporina regularmente, quando comparados ao grupo que recebia apenas azatioprina e prednisona (respectivamente, 25% x 11,7%).

Estudos recentes têm sugerido que pacientes do sexo masculino com persistência dos rins nativos, portadores de hipertensão arterial leve e com função renal normal do enxerto apresentariam um risco maior de desenvolvimento de PPTx⁴.

ERITROPOIESE NORMAL

Desde meados do século passado a hipoxemia e a altitude têm sido associadas à eritropoiese²¹. Entretanto, somente na metade deste século é que a relação entre a EPO e a eritropoiese foi demonstrada²².

Jacobson et al.²³ propuseram que o rim seria a fonte produtora de EPO, uma vez que a síntese do hormônio era abolida após a nefrectomia bilateral em ratos. O fato de não se tratar de um órgão hematopoiético, além de apresentar um grande suprimento sanguíneo e uma baixa extração de oxigênio (O₂), torna o rim um mau sensor para variações de hemoglobina. Então, como é o porquê de sua relação com a eritropoiese?²¹

O mecanismo de "feedback" normal no controle da produção de hemácias baseia-se no fato de que a hipoxemia promove uma redução do fluxo de O₂ para os tecidos, estimulando os sensores de O₂, a síntese e liberação de EPO e ainda o incremento da eritropoiese, levando à elevação do fluxo sanguíneo e melhora da oxigenação tecidual²¹. Desta forma, a síntese de EPO deveria ocorrer em sítios onde a tensão de O₂ não fosse afetada por variações do fluxo sanguíneo. O rim, por sua característica de auto-regulação do fluxo sanguíneo, torna-se um sítio adequado para a síntese deste hormônio.

O sítio renal de síntese de EPO localiza-se nas células intersticiais peritubulares da camada medular profunda²⁴, conforme demonstrado pela detecção de RNA mensageiro (RNAm) de EPO, nesta região. Porém, há divergências quanto ao tipo histológico destas células intersticiais, sendo que tanto as células endoteliais como os fibroblastos do interstício renal têm sido sugeridos como locais de síntese do hormônio²⁵.

O fator regulador da produção da EPO seria o nível de oxigenação tecidual renal determinado por um sensor, provavelmente uma proteína do grupo heme, que sofreria ligação irreversível ao O₂²⁶. Além das células intersticiais estimuladas diretamente pela hipóxia, outras (endoteliais, epiteliais de túbulo proximal e mesangiais) poderiam possuir sensores intercelulares, de modo que haveria necessidade de um mensageiro intercelular para estimular a síntese de EPO. Estes mensageiros incluiriam prostaglandinas de classes E e I (PGE₂ e PGI₂) e adenosina, que aumentariam a síntese de EPO através da ativação da adenilciclase e da proteína quinase A. Apesar de várias células apresentarem capacidade de sintetizar EPO na presença de hipóxia, não foram evidenciados estoques do hormônio no organismo²⁴. Assim, a redução da oxigenação tecidual levaria ao recrutamento de células adicionais para a síntese *de novo* da EPO, com aumento da expressão de RNAm²⁵.

Fisiologicamente, deveria haver uma correlação inversa entre os níveis séricos de EPO e de hemoglobina, uma vez que o aumento desta última atuaria como "feedback" negativo para a liberação da EPO. Contudo, dentro da faixa de varia-

ção normal da hemoglobina, entre 12 e 16g/dl, não ocorreriam grandes variações da concentração de EPO²⁷. Assim, o principal estímulo para a liberação deste hormônio continuaria sendo a hipóxia tecidual. O aumento da síntese de EPO ocorreria em associação a outros mecanismos adaptativos à hipóxia, como o aumento da afinidade da hemoglobina ao O₂, o aumento do débito cardíaco e as alterações do fluxo sanguíneo regional²⁸.

A EPO apresenta três funções principais: manutenção da proliferação celular de progenitores eritróides, facilitação da diferenciação celular e recrutamento de progenitores eritróides imaturos. A ação da EPO depende de sua interação com os receptores específicos da membrana de várias populações celulares da medula óssea. Estes receptores apresentavam estrutura semelhante a de outros receptores, como aqueles para interleucina-2 e para hormônio de crescimento. Após a ligação da EPO ao seu receptor de superfície celular, o hormônio sofreria endocitose, suscitando ações específicas, de acordo com a célula-alvo²⁹.

A primeira linhagem de precursores eritróides medulares a sofrer ação da EPO compreende as BFU-e ("burst-forming unit erythroid"). A BFU-e humana é uma célula imatura, de divisão lenta, capaz de formar grandes grumos de células eritróides. Sob a ação da EPO, este grupo de células sofre ativação, dando origem a colônias eritróides que, após cerca de doze divisões, originariam os eritrócitos maduros. O segundo grupo de células compreende as CFU-e ("colony forming unit erythroid"), mais sensíveis à ação da EPO. Sob estímulo hormonal, este grupo de células é ativado, com aceleração da diferenciação celular e produção de hemácias, após cerca de seis divisões. Além desta ação sobre os precursores eritróides medulares, a EPO também aumentaria a proliferação de pró-eritroblastos e a liberação de reticulócitos a partir da medula óssea³⁰.

À medida que as células de linhagem eritróide sofrem diferenciação e maturação celulares, sua sensibilidade à EPO diminui, conforme demonstrado pela redução do número de receptores de EPO na superfície celular³¹. Além desta variação de sensibilidade à EPO, de acordo com o grau de maturação celular, a utilização de algumas drogas também poderia regular a resposta das células eritróides à EPO³².

Além da EPO, outras substâncias, como citocinas, fatores de crescimento e androgênios poderiam influenciar a eritropoiese, agindo diretamente sobre os progenitores eritróides (CFU-e e BFU-e) ou através da potencialização do efeito da EPO³³. Entre as citocinas envolvidas na eritropoi-

ese, a interleucina-3 (IL-3) seria a mais importante, atuando tanto na proliferação, como na sobrevivência das "stem-cell" pluripotentes e das BFU-e. A IL-3 também auxiliaria a ação direta da interleucina-9 sobre a ativação da BFU-e.

A ação das citocinas na eritropoiese também pode estar relacionada ao fato de que receptores celulares para EPO, IL-2 e IL-3 e de fatores de crescimento apresentam estruturas moleculares semelhantes entre si³⁴. As citocinas também poderiam apresentar efeito inibitório sobre a eritropoiese, principalmente através das interleucinas-1 (IL-1 α e IL-1 β), 2 (IL-2), fator de necrose tumoral (TNF) e γ interferon.

Outrossim, fatores de crescimento, como o IGF-1 ("insulin-like growth factor-1") também atuariam na proliferação e na diferenciação dos progenitores eritróides, por mecanismos independentes da existência de EPO³⁵. A inibição dos fatores de crescimento pelas interleucinas (IL-1 e IL-2) também poderia estar envolvida no controle da eritropoiese.

CINÉTICA DA ERITROPOETINA PÓS-TRANSPLANTE RENAL

Após o transplante renal com recuperação de função do enxerto, a correção da anemia da insuficiência renal crônica, na maioria dos pacientes, ocorre durante os primeiros cinco meses após o implante³⁶. Esta resposta é decorrente tanto da correção da deficiência de síntese da EPO, como da eliminação dos inibidores urêmicos da medula óssea^{1,5}.

A primeira associação entre os níveis séricos de EPO e a dinâmica da eritropoiese após o transplante renal, foi efetuada quando Abrecht e Greene¹, estudando sete pacientes transplantados, observaram elevação dos níveis séricos de EPO e da contagem de reticulócitos imediatamente após o transplante. Neste grupo de pacientes, os níveis máximos de EPO apresentaram correlação com o número máximo de reticulócitos, provavelmente como consequência do pico de diferenciação celular na medula óssea. Com a normalização dos parâmetros hematológicos foram observadas reduções dos níveis de EPO e da contagem de reticulócitos aos valores normais.

Esta resposta de elevação dos níveis da EPO já pode ser notada oito horas após o transplante renal³⁷. O estudo da cinética do hormônio demonstrou que, após 8 horas do transplante, ocorre aumento da EPO, com aumento linear nas primeiras 16 horas e estabilização dos seus níveis até o segundo dia de pós-operatório, sugerindo que este aumento da EPO seria decorrente da libera-

ção do hormônio, sintetizado no rim transplantado durante o período de isquemia fria. Um segundo aumento dos níveis de EPO foi verificado entre o 7º e o 9º dia de pós-operatório, sendo agora atribuído à neoformação hormonal como resposta aos níveis de hemoglobina, ainda abaixo do normal³⁷. Estudos posteriores demonstraram que, quando o hematócrito se aproximava de 32%, por volta da 8ª semana pós-transplante, a produção de EPO tornava-se estável³⁸.

A normalização do hematócrito após o transplante renal sofre influência de vários fatores, como a idade do doador³⁹, os estoques de ferro do receptor³⁹, o tratamento com EPO recombinante humana (RHuEPO) pré-transplante⁴⁰, o tempo de isquemia fria³⁷, o retardo da recuperação da função renal⁴¹, episódios de rejeição aguda⁴² e a terapêutica imunossupressora utilizada¹⁶.

A influência da idade do doador sobre a liberação da EPO após o transplante renal foi analisada por Moore et al.³⁹, que constataram menor produção de EPO nos receptores de rins de doadores com mais de 58 anos, quando comparados com receptores de rim de doadores com menos de 20 anos.

A correção da anemia da IRC após o transplante também parece estar associada aos estoques de ferro do receptor. Estudos comparando a dinâmica da eritropoiese pós-transplante, demonstraram maiores níveis séricos de EPO nos pacientes com baixos estoques de ferro quando comparados aos pacientes com estoques normais³⁹.

A utilização de EPO recombinante humana (RHuEPO) para o tratamento da IRC também pode influenciar a recuperação do hematócrito pós-transplante⁴⁰. Pacientes que não receberam RHuEPO apresentaram níveis de EPO mais elevados no segundo dia pós-transplante, quando comparados com aqueles tratados previamente com RHuEPO. Entretanto, a partir do quarto dia do pós-operatório, os dois grupos de pacientes apresentavam níveis séricos de EPO com comportamento semelhante, sugerindo que a eritropoietina exógena circulante atua como inibidor da EPO endógena no pós-operatório imediato, corroborando dados experimentais anteriores que mostravam ausência de estoques renais de EPO²⁴.

A influência do tempo de isquemia fria (IF) sobre a liberação da EPO é controversa. Goch et al.³⁷ não verificaram diferença significativa no comportamento dos níveis séricos de EPO, pós-transplante, entre pacientes receptores de rim de doador vivo e de doador cadáver, com tempos de isquemia fria significativamente diferentes. Porém, outros estudos³⁹ observaram relação direta entre os tempos de isquemia fria e os níveis séri-

cos de EPO no 3º dia após o transplante, sugerindo que a IF prolongada atuaria como fenômeno isquêmico e hipóxico tecidual, com estímulo para síntese e liberação da EPO pelo enxerto.

A recuperação imediata da função renal do enxerto também pode estar envolvida na dinâmica da eritropoiese pós-transplante. Pacientes com retardo de função renal pós-transplante apresentavam resposta tardia da eritropoiese, coincidindo com a recuperação da função renal, sugerindo que a recuperação da função renal seria pré-requisito para o estímulo de secreção da EPO e correção da anemia da IRC⁴¹.

Além da isquemia fria e da recuperação da função renal, episódios de rejeição aguda também parecem estar envolvidos na normalização do hematócrito pós-transplante, todavia sua influência sobre a síntese de EPO é controversa. Estudos demonstraram que, durante os episódios de rejeição aguda, ocorria elevação da EPO sérica, sugerindo que a rejeição, promovendo um fenômeno isquêmico no interstício renal, estimularia a síntese de EPO¹. Contudo, relatos posteriores⁴² demonstraram que os episódios de rejeição aguda estavam associados à redução dos níveis séricos de EPO, sugerindo que a produção de hormônio ocorreria apenas em presença de função renal normal do enxerto.

A terapêutica imunossupressora empregando ciclosporina também estimularia a síntese da EPO pós-transplante, mesmo naqueles pacientes com disfunção inicial do enxerto. O mecanismo provável seria a hipoperfusão renal relativa, provocada pelo efeito arteriolotóxico da droga, com consequente hipoxemia tecidual, estímulo dos sensores de O₂ e aumento da síntese de EPO¹⁶.

Apesar de algumas controvérsias sobre os mecanismos reguladores da eritropoiese pós-transplante e do tempo necessário para normalização do hematócrito, é consenso que, após a correção da anemia da IRC, ocorre estabilização da síntese de EPO^{37,38,42}. Alguns pacientes transplantados renais, porém, desenvolvem policitemia em algum período pós-transplante. Esta elevação do hematócrito foi descrita inicialmente como resposta a uma nova produção de EPO após a normalização do hematócrito e sem uma causa determinada⁵. Relatos mais recentes comprovaram que a PPTx poderia ocorrer em presença de níveis normais de EPO, sugerindo maior sensibilidade dos precursores eritróides aos níveis normais da EPO^{43,44}. Vários mecanismos estão implicados na fisiopatogenia da PPTx, como o sistema adenosina⁴⁵, o sistema renina-angiotensina-aldosterona^{46,47}, as prostaglandinas⁴⁸, as citocinas e os fatores de crescimento³³.

POLICITEMIA PÓS-TRANSPLANTE RENAL (PPTX)

PROVÁVEIS MECANISMOS FISIOPATOGÊNICOS
ENVOLVIDOS NA PPTX

Adenosina e eritropoiese

Durante a hipóxia, pela limitação do aporte tecidual de oxigênio, ocorre um aumento da degradação do ATP, levando à formação da adenosina e de outros nucleosídeos, além de um aumento da secreção de EPO através da cascata da adenilato-ciclase. Esta cascata é iniciada pela geração de adenosina, prostaglandinas e agonistas (adrenérgicos a partir de um estímulo hipóxico⁴⁹). Cada um destes fatores, atuando sobre receptores específicos, ativa a proteína G, com conseqüente aumento da geração de AMP cíclico (AMPC)⁵⁰, que ativa a proteína quinase A, com fosforilação de proteínas nucleares, estimulando a síntese e a liberação da EPO.

A adenosina parece regular a síntese de EPO, independentemente das alterações hemodinâmicas renais. O efeito fisiológico da adenosina é regulado tanto pela adenilato-ciclase como por receptores específicos. Foram identificados dois receptores para adenosina: A1 e A2. A estimulação dos receptores A1 reduz a atividade da adenilato-ciclase, enquanto o estímulo dos receptores A2 promove tanto o aumento da atividade da adenilato-ciclase como o aumento da síntese da EPO⁴⁹.

O efeito da infusão da adenosina, de agonistas e de antagonistas de seus receptores A1 e A2 sobre a eritropoiese foi estudado por Ueno et al.⁴⁵. Analisando ratos com policitemia induzida pela hipóxia, utilizaram a incorporação de ferro pelas hemácias como marcador da eritropoiese. Durante a infusão de adenosina e de agonista de receptor A2 houve aumento da incorporação de ferro pelas hemácias, sugerindo que o estímulo do receptor A2 levaria ao aumento do AMPC e da síntese de EPO. Todavia, a adição de antagonista seletivo de receptor A2 ao estudo anterior promoveu redução da incorporação de ferro pelas hemácias, provavelmente pela inibição do AMPC. Demonstraram também que pequenas concentrações plasmáticas de adenosina poderiam regular a síntese renal de EPO por estimulação de receptores A1. Por outro lado, a hipóxia prolongada promoveria um aumento da liberação de adenosina, com estimulação de receptores A2 e conseqüente aumento da síntese de EPO⁴⁵.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

O envolvimento do sistema renina-angiotensina-aldosterona na regulação da eritropoiese permanece controverso, sendo objeto de estudo de vários autores.

A síntese renal de EPO depende da oxigenação do córtex renal, regulada pelos sensores de O₂ e pela taxa de reabsorção proximal de sódio. Como cerca de 75% do consumo renal de O₂ está relacionado com a reabsorção proximal de sódio, o aumento do fluxo plasmático renal, com elevação da filtração glomerular e da oferta proximal de sódio, regularia o consumo de O₂²¹. Desta forma, o balanço proximal de sódio, regulado pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) poderia estar envolvido na síntese renal de EPO.

Gould et al.⁴⁷ avaliando o efeito da pressão atmosférica e da infusão de renina sobre a eritropoiese em ratos, observaram aumento dos níveis de EPO e do angiotensinogênio apenas nos animais mantidos sob hipóxia, sugerindo que a angiotensina II, formada durante a hipóxia, levaria à vasoconstrição, com redução da oxigenação tecidual e aumento da síntese de EPO.

Nowicki et al.⁵¹ analisaram a correlação entre o balanço de sódio, a atividade plasmática de renina (PRA) e os níveis de EPO em pacientes hipertensos mantidos em dietas normo e hipossódicas. Observaram que nem a elevação da atividade plasmática de renina, nem a redução da excreção fracional de sódio promoveram alterações na síntese de EPO, sugerindo que a atividade plasmática de renina não reflete a atividade local renal do SRA. Estes mesmos autores questionaram a existência de outras formas de interação entre o SRA e a síntese da EPO.

Outros estudos⁵² sugeriram que o aumento da síntese de EPO ocorreria pela redução da oxigenação pré-glomerular. Assim, estes autores propuseram que processos patológicos estenosantes envolvendo vasos de diversos calibres (estenose de artéria renal, vasculites) provocariam um aumento da síntese da EPO pelo baixo teor de O₂ no tecido renal.

Prostaglandinas

As prostaglandinas também estão envolvidas na eritropoiese, atuando tanto através da regulação da perfusão renal, como do estímulo da atividade da adenilato-ciclase⁴⁸.

A ação das prostaglandinas sobre a síntese da EPO parece estar relacionada ao aumento da atividade da adenilato-ciclase na presença de hipoxemia tecidual. A presença das prostaglandinas no córtex renal e nas células endoteliais poderia explicar sua ativação como o estímulo inicial para a ação da adenilato-ciclase com aumento da síntese de EPO⁸.

Citocinas

A eritropoiese normal pode ser regulada por outros fatores, como as citocinas (interleucinas-1, 2, 3 e 9), fatores de crescimento (IGF-1) e androgênios. A interleucina-3 (IL-3) atua estimulando a proliferação das BFU-e imaturas, potencializando o efeito da EPO⁵³. A interleucina-9 (IL-9) também demonstrou a mesma ação sobre a BFU-e, entretanto dependendo da presença de IL-3 e de EPO⁵⁴. Da mesma forma, a adição de IGF-1 em culturas de BFU-e e CFU-e, livres de EPO, promoveu proliferação destes grupos celulares, sugerindo um mecanismo de eritropoiese EPO-independente⁵⁵. Outras interleucinas, como a IL-1 e a IL-2 mostraram efeito inibitório sobre a eritropoiese.

PROPOSTAS PARA O TRATAMENTO DA PPTx

Apesar das controvérsias sobre a fisiopatogenia da PPTx, seu controle, com normalização do hematócrito, faz-se necessário, com o objetivo de reduzir-se os fenômenos tromboembólicos^{2,4,9}. Historicamente, várias alternativas foram propostas para o tratamento da PPTx, como a nefrectomia bilateral dos rins nativos¹³, as sangrias de repetição¹⁷; a utilização dos antagonistas dos receptores da adenosina⁵⁶, dos inibidores da enzima conversora da angiotensina⁵⁷ e dos antagonistas dos receptores AT₁ da angiotensina II⁵⁸.

Nefrectomia dos rins nativos

Dagher et al.¹³, demonstraram níveis mais elevados de renina e de EPO nas veias renais dos rins nativos, quando comparados aos da veia renal do enxerto, em pacientes com PPTx, propondo que a nefrectomia bilateral dos rins nativos ou a sua embolização seriam úteis no controle dos níveis de hematócrito após o transplante renal¹³. Esta terapêutica foi empregada com sucesso por vários autores^{19,59}, porém sendo pouco utilizada nos últimos anos.

Sangrias terapêuticas

A realização rotineira de sangrias terapêuticas, no intuito de manter níveis de hematócrito abaixo de 51%, poderia tanto prevenir a ocorrência de fenômenos tromboembólicos como facilitar o controle pressórico nos pacientes com PPTx¹⁷. Entretanto, esta terapêutica foi considerada apenas paliativa, uma vez que pacientes submetidos à sangrias de repetição apresentavam maior du-

ração da policitemia. Este fato pode ser explicado pelo estímulo de liberação da EPO, acompanhando as quedas sucessivas de hematócrito pela sangria, mantendo um círculo vicioso: elevação do hematócrito → sangria → redução do hematócrito → estímulo para liberação de EPO → elevação do hematócrito.

Apesar dos benefícios das sangrias sobre a sintomatologia da PPTx, a procura de tratamentos específicos para a PPTx deveria ser estimulada, uma vez que, as sangrias terapêuticas mostraram-se apenas paliativas².

Antagonistas dos receptores de adenosina (AnRAD)

O emprego de antagonistas dos receptores de adenosina (AnRAD) em animais que desenvolviam policitemia secundária à hipóxia induzida promoveu redução da incorporação de ferro pelas hemácias, sugerindo que o tratamento com este grupo de drogas poderia inibir a eritropoiese⁴⁵.

A possível utilização dos AnRAD no controle da PPTx fez com que Bakris et al.⁵⁶ desenvolvessem um protocolo de tratamento com teofilina, durante oito semanas. Observaram redução significativa dos níveis de hematócrito, de hemoglobina e de EPO, com o uso da droga em pacientes transplantados renais com policitemia. Após a suspensão da teofilina, houve recuperação dos parâmetros hematológicos, sugerindo que o AnRAD seria útil no controle da PPTx, atuando através da inibição direta da eritropoiese, via adenosina.

Estudos posteriores demonstraram que, em pacientes com policitemia associada a níveis de EPO acima dos valores normais, o tratamento com teofilina cursava com redução dos valores de hematócrito e de EPO⁶⁰. A suspensão do AnRAD coincidiu com uma elevação dos níveis de hematócrito e da EPO, porém sem atingirem os níveis iniciais⁶⁰. Entretanto, a utilização de teofilina para o tratamento da PPTx em pacientes com níveis normais de EPO resultou em normalização do hematócrito em apenas alguns pacientes⁶¹. Estudo utilizando outro AnRAD, a aminofilina, em pacientes com PPTx em presença de níveis normais de EPO, não demonstrou normalização dos níveis de hematócrito⁶².

Assim, apesar do pequeno número de estudos empregando AnRAD, a resposta da PPTx ao tratamento com este grupo de drogas parece depender da presença de níveis elevados de EPO, uma vez que a redução do hematócrito pode estar associada à inibição da produção do hormônio, mediada pelo bloqueio da adenilciclase.

Inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA)

Além do estímulo de hipóxia tecidual, a síntese e a liberação da EPO pelo tecido renal poderiam também sofrer regulação da renina e da angiotensina II, conforme demonstrado em trabalhos com animais e em humanos^{47,63}.

A demonstração de que a utilização de inibidores da enzima conversora da angiotensina podia provocar anemia, mesmo que raramente, em pacientes com função renal normal⁶⁴, em pacientes renais crônicos em diálise^{65,66} e em transplantados renais^{67,69} sugeriu que este grupo de drogas pudesse ser empregado no tratamento da PPTx.

A utilização dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) no tratamento da PPTx teve início com Islam et al.⁵⁷. Empregando captopril, na dose de 75mg/dia, estes autores observaram redução da massa eritrocitária, do total de hemácias e do hematócrito. Os níveis de EPO mantiveram-se inalterados, dentro dos limites da normalidade, em todos os pacientes, durante o período de estudo.

Gaston et al⁷⁰ utilizaram enalapril, em doses variando de 2,5 a 5mg/dia e verificaram a mesma resposta de redução do hematócrito. Desde então, vários autores vêm utilizando diversas doses, de diferentes iECA, no controle da policitemia, com redução dos níveis de hematócrito e de hemoglobina, após um tempo médio de oito semanas, com o emprego deste grupo de drogas^{62,71-76}.

Apesar da boa resposta da PPTx ao tratamento com iECA, o mecanismo de ação deste grupo de drogas, reduzindo o hematócrito, permanece controverso. As várias teorias propostas para explicar a ação dos iECA no controle da PPTx podem ser divididas em dois grupos: o primeiro, compreendendo PPTx associada a níveis elevados de EPO e o segundo, caracterizado pelo aumento do hematócrito em presença de níveis normais de EPO. No primeiro grupo, a produção inadequadamente aumentada de EPO, na presença de hematócrito elevado, foi atribuída tanto aos rins nativos como ao rim transplantado. Desta forma, o mecanismo de ação dos iECA poderia estar relacionado com as alterações hemodinâmicas renais, reduzindo a hipóxia tecidual^{69,77}. No segundo grupo, com níveis normais de EPO, os prováveis mecanismos propostos para a redução do hematócrito baseiam-se na redução dos níveis de angiotensina II⁶⁶ ou em um mecanismo tóxico do iECA sobre os precursores medulares⁷⁸.

Os rins nativos têm sido responsabilizados pela síntese inadequada de EPO, através de um estímulo isquêmico tecidual provocado pela vasoconstrição arteriolar, secundária à aterosclerose da insuficiência renal crônica. Desta forma, a uti-

lização de iECA, reduzindo os níveis de angiotensina II, promoveria vasodilatação preferencial da arteríola eferente glomerular e a conseqüente melhora da oxigenação do interstício renal, reduzindo os níveis de EPO e normalizando o hematócrito^{69,77}.

O rim transplantado também tem sido considerado como sítio de síntese anômala de EPO. Assim, o efeito da droga estaria diretamente relacionado às alterações hemodinâmicas do enxerto. O uso de iECA em pacientes transplantados renais com hematócrito normal promove redução da pressão arterial média (PAM) e da resistência vascular renal (RVR). O ritmo de filtração glomerular (RFG) e o fluxo plasmático renal (FPR) permanecem inalterados⁷⁹ independentemente do esquema imunossupressor utilizado. Alguns autores acreditam que a redução da resistência vascular renal promovida pelos iECA seja suficiente para reduzir a isquemia tecidual do rim transplantado, inibindo a síntese e liberação de EPO, com conseqüente controle da PPTx⁸⁰. Entretanto, outros estudos demonstram que as alterações de hemodinâmica do rim transplantado são semelhantes para pacientes transplantados renais, hipertensos, que utilizam iECA ou bloqueadores dos canais lentos de cálcio para tratamento da hipertensão arterial⁸¹.

Estudos posteriores demonstraram redução do hematócrito durante o tratamento com iECA, independentemente dos níveis séricos de EPO⁷⁸ e de alterações de hemodinâmica renal⁶², sugerindo que o efeito deste grupo de drogas seja direto sobre os precursores medulares, com efeito tóxico ou de bloqueio dos receptores celulares de EPO. Perazzela et al⁸⁰ sugeriram que os iECA atuam inibindo a eritropoiese na medula óssea, uma vez que a resposta proliferativa medular à EPO foi maior nos pacientes transplantados renais com policitemia quando comparados àqueles com hematócrito normal. Desta forma, os iECA alterariam a sensibilidade dos precursores eritróides à EPO. Entretanto, a adição de enalaprilato ao meio de cultura de precursores medulares não demonstrou inibição da eritropoiese⁷⁷. A redução do hematócrito durante o tratamento com iECA, independentemente dos níveis séricos de EPO sugere que a diminuição dos níveis de angiotensina II possa ser o fator regulador da eritropoiese⁶⁶.

Bloqueador dos receptores de angiotensina II

A enzima conversora da angiotensina (ECA) converte a angiotensina I em angiotensina II, que atua como agonista em dois receptores celulares: tipo I (AT₁), envolvido no controle de pressão ar-

terial, e tipo II (AT₂), de função ainda não completamente definida⁸².

Uma vez demonstrada a participação da renina e da angiotensina II na regulação da eritropoiese⁶³, o desenvolvimento de um antagonista específico, seletivo para receptores AT₁ da angiotensina II⁸³ levou vários autores a testarem este grupo de drogas no tratamento da eritrocitose pós-transplante (PTE)^{58,84}.

Os poucos relatos de literatura demonstram uma resposta adequada ao losartan, com normalização dos níveis de hematócrito após 8 a 12 semanas de uso contínuo da droga, em doses variando de 25 a 100mg/dia^{58,84,85}. Entretanto, em pacientes não-responsivos ao tratamento com iECA, os antagonistas AT₁ também não apresentaram efeito inibitório sobre a eritropoiese⁸⁴. Desta forma, os bloqueadores de receptor AT₁ de angiotensina II poderiam ser utilizados nos pacientes com policitemia pós-transplante renal, responsivos à iECA, porém que apresentassem efeitos colaterais com a utilização daquele grupo de drogas^{86,87}.

Em resumo, apesar de a patogênese da PPTx ainda não estar bem estabelecida, a normalização do hematócrito é recomendada, no intuito de reduzir a incidência de complicações tromboembólicas, tanto arteriais como venosas, além de facilitar o controle da pressão arterial. Três grupos de drogas mostraram-se úteis neste tratamento: os AnRad, para aqueles pacientes com PPTx associada a níveis elevados de EPO, os iECA, em doses baixas e por tempo prolongado para pacientes com PPTx independentemente dos níveis de EPO, e os antagonistas dos receptores AT₁ da angiotensina II, para aqueles pacientes que desenvolvem efeitos adversos com a utilização dos iECA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBRECHT PH, GREENE P: Serum erythropoietin after renal homotransplantation. *Ann Intern Med* 65(5):908-921, 1966.
2. WICKRE CG, NORMAN DJ, BENNISON A, BARRY JM, BENNETT WM: Postrenal transplant erythrocytosis: a review of 53 patients. *Kidney Int* 23:731-737, 198.
3. ERSLEV AJ: Classification of erythrocytes disorders, in *Hematology*, 3rd ed, edited by Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, New York, McGraw Hill Book Company, 1986, pp406-408.
4. GASTON RS, JULIAN BA, CURTIS JJ: Posttransplant erythrocytosis: an enigma revisited. *Am J Kidney Dis* 24(1):1-11, 1994.
5. SUN CH, WARD HJ, PAUL WL, KOYLE MA, YANAGAWA N, LEE DBN: Serum erythropoietin levels after renal transplantation. *N Engl J Med* 321(3):151-157, 1989.
6. KRULL F, BÖKENKAMP A, OFFNER G: Post-Renal transplant erythrocytosis in a child. *Pediatr Nephrol* 6:192-193, 1992.
7. RAMOS EL, BALAGTAS R: Post transplant erythrocytosis. *J Nephrol* 5:9-13, 1992.
8. KEUSH G, JUNGBLUTH H, FEHR J, MÜHLETHALER K, BISWANGER U: Erythrocytosis after kidney allotransplantation: hematological characterization and complications (abstract). *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 22:153, 1985.
9. THOMAS DJ, MARSHALL J, ROSS RUSSELL RW, WETHERLEY-MEIN TC, DuBOULAY GH, PEARSON TC, SYMON L, ZILKHA E: Effects of hematocrit on cerebral blood flow in man. *Lancet* 2:941-943, 1977.
10. BACON BR, ROTHMAN SA, RICANATI ES, RASHAD FA: Renal artery stenosis with erythrocytosis after renal transplantation. *Arch Intern Med* 140:1206-1211, 1980.
11. NANKIVELL BJ, ALLEN RD, O'CONNELL PJ, CHAPMAN JR: Erythrocytosis after renal transplantation: risk factors and relationship with GFR. *Clin Transplant* 9(5):372-382, 1995.
12. IANHEZ LE, da FONSECA JA, CHOCAIR PR, MASPES V, SABBAGA E: Polycythemia after kidney transplantation. Influence of the native kidneys on the production of hemoglobin. *Urol Int* 32:382-392, 1977.
13. DAGHER FJ, RAMOS E, ERSLEV AJ, ALONGI SV, KARMI SA, CARO J: Are the native kidneys responsible for erythrocytosis in renal allograft recipients? *Transplantation*, 28(6):496-498, 1979.
14. FRIED W: The liver as source of extrarenal erythropoietin production. *Blood* 40(5):671-677, 1972.
15. BARBOUR GL: Effect of parathyroidectomy on anemia in chronic renal failure. *Arch Int Med* 40(4):889-891, 1979.
16. BESARAB A, CARO J, JARREL B, BURKE J, FRANCOS G, MALLON E, KARSCH R: Effect of cyclosporine and delayed graft function on posttransplantation erythropoiesis. *Transplantation* 40(6):624-631, 1985.
17. GRUBER SA, SIMMONS RL, NAJARIAN JS, VERCELLOTTI G, ASCHER NI, PAYNE WD, DUNN DL, SUTHERLAND DER, FRYD, DS: Erythrocytosis and thromboembolic complications after renal transplantation: results from a randomized trial of cyclosporine versus azathioprine antilymphocyte globulin. *Transplant Proc* 20(3) (Suppl 3):948-950, 1988.
18. QUNIBI WY, BARRI Y, DEVOL E, AL-FURAYH O, SHET K, TAHER S: Factors predictive of post-transplant erythrocytosis. *Kidney Int* 40(6):1153-1159, 1991.
19. AEBERHARD JM, SCHNEIDER PA, VALLOTON M, KURTZ A, LESKI, M: Multiple site estimates of erythropoietin and renin in polycythemic kidney transplant patients. *Transplantation* 50(4):613-616, 1990.
20. FANG GX, CHAN PCK, CHENG.KP, LI MK, WONG KK, CHAN MK: Haematological changes after renal transplantation: differences between cyclosporin A and azathioprine therapy. *Int Urol Nephrol* 22(2):181-187, 1985.
21. ERSLEV AJ, CARO J, BESARAB A: Why the kidney? *Nephron* 41:213-216, 1985.
22. ERSLEV AJ: Humoral regulation of red cell production. *Blood* 8:349-357, 1953.
23. JACOBSON LO, GOLDWASSER E, FRIED W, PLZAK L: Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature* 179:633-635, 1957.
24. SPIVAK JL: Erythropoietin - A review. *Nephron* 52:289-294, 1989.
25. TABBARA, I.A.- Erythropoietin: biology and clinical applications. *Arch Intern Med* 153:298-304, 1993.
26. GOLDBERG MA, DUNNING SP, BUNN HF: Regulation of the erythropoietin gene: evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science* 242:1412-1415, 1988.
27. SPIVAK JL: The clinical physiology of erythropoietin. *Semin Hematol* 30(4) (Suppl 60):2-11, 1993.
28. JENSEN JD, EISKJÆR H, BAGGER JP, PERDERSEN EB: Elevated levels of erythropoietin in congestive heart failure. Relationship to renal perfusion and plasma renin. *J Intern Med* 233:125-130, 1993.
29. TOUSSOUFIAN H, LONGMORE G, NEUMANN D, YOSHIMURA A, LODISH HF: Structure, function and activation of the erythropoietin receptor. *Blood* 81:2223-2236, 1993.

30. ADAMSON JW: The relationship of erythropoietin and iron metabolism to red blood cell production in humans. *Semin Oncol* 21(2 suppl 3):9-15, 1994.
31. FRASER JK, LIN FK, BERRIDGE MV: Expression of high affinity receptors for erythropoietin on human bone marrow cells and on the human erythroleukemic cell line. *Exp Hematol* 16:836-839, 1988.
32. WIDE L, BENGTSSON C, BIRGEGARD G: Circadian rhythm of erythropoietin in human serum. *Br J Haematol* 72:85-90, 1989.
33. BOYER SH, BISHPO TR, ROGERS OC, NOYES AN, FRELIN LP, HOBBS S: Roles of erythropoietin, Insulin-like growth factor I and unidentified serum factors in promoting maturation of purified murine erythroid colony-forming units. *Blood* 80(10):2503-2512, 1992.
34. BARBER DL, D'ANDREA AD: The erythropoietin receptor and the molecular basis of signal transduction. *Semin Hematol* 29(4):293-304, 1992.
35. CORREA PN, AXELRAD AA: Production of erythropoietic bursts by progenitor cells from adult human peripheral blood and an improved serum-free medium: role of insulinlike growth factor 1. *Blood* 78(11):2823-2833, 1991.
36. JEFREY RF, KENDALL RG, PRABHU P, NORFOLK DR, WILL EJ, DAVISON AM: Re-establishment of erythropoietin responsiveness in end-stage renal failure following renal transplantation. *Clin Nephrol* 44(4):241-247, 1995.
37. GOCH J, BIRGEGARD G, WIKSTROM B, TUFVESON G, DANIELSON BG: Serum erythropoietin levels in the immediate kidney-posttransplant period. *Nephron* 60:30-34, 1992.
38. KESSLER M: Erythropoietin and erythrocytosis in renal transplantation. *Transplant Proc* 10 (Suppl 6):114-116, 1995.
39. MOORE LW, SMITH SO, WINSETT RP, ACCHIARDO SR, GABER AO: Factors affecting erythropoietin production and correction of anemia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 8:358-364, 1994.
40. FERNANDEZ-LUCAS M, MARCÉN R, VILLAFRUELLA J, TERUEL JL, TATO A, RIVERA M, ORTUÑO J: Effect of rHuEPO therapy in dialysis patients on endogenous erythropoietin synthesis after renal transplantation. *Nephron* 73:54-57, 1996.
41. MOULIN B, OLLIER J, GEORGEF, PURGUS R, ROUX F, SAMPOL J, OLMER M: Serum erythropoietin and reticulocyte maturity index after renal transplantation: a prospective longitudinal study. *Nephron* 69:259-266, 1995.
42. REJMAN, A.S.M, GRIMES, A.J, MARY COTES, P, MANSELL, M.A, JOEKES, A.M.- Correction of anaemia following renal transplantation: serial changes in serum immunoreactive erythropoietin, absolute reticulocyte count and red-cell creatine levels. *Br J Haematol* 61:421-431, 1985.
43. REID CDL: *In vitro* studies of normal and pathological erythropoiesis. *Br J Haematol* 82:483-487, 1992.
44. ROSTAING I, DEMUR A, HUYN A, DURAND D, LLOVERAS JJ, SUC JM: Erythrocytosis after renal transplant: study of erythroid progenitors and response to enalapril. *Transplant Proc* 26(1):280-281, 1994.
45. UENO M, BROOKINS J, BECKMAN B, FISHER JW: A1 and A2 adenosine receptor regulation of erythropoietin production. *Life Sci* 43 (3):229-237, 1988.
46. GOULD AB, GOODMAN S, GREEN, D: An *in vivo* effect of renin on erythropoietin formation. *Lab Invest* 28(6):719-722, 1973.
47. GOULD AB, GOODMAN S, De WOLF R, ONESTI G, SWARTZ C: The interrelation of the renin system and erythropoietin in rats. *J Lab Clin Med* 96(3):523-534, 1980.
48. FISHER JW: Prostaglandins and kidney erythropoietin production. *Nephron* 25:53-56, 1980.
49. PAUL P, ROTHMANN SA, MEAGHER RC: Modulation of erythropoietin production by adenosine. *J Lab Clin Med* 112:168-173, 1988.
50. MULDOON TG, EVANS AC: Hormones and their receptors. *Arch Intern Med* 148:961-967, 1988.
51. NOWICKI M, KOKOT F, WIECEK A: Influence of the renin-angiotensin system stimulation on erythropoietin production in patients with various forms of arterial hypertension. *Nephron* 65:527-532, 1993.
52. SCHUREK HJ, JOST U, BERTRAM H, BAUMGART H: Pre-glomerular cortical oxygen diffusion shunt: a prerequisite for effective erythropoietin regulation. *Contrib Nephrol* 76:657-676, 1989.
53. GARNICK MC, O'REILLY RJ: Clinical promise of new hematopoietic growth factors: CSF, IL-3, IL-6. *Hematol-Oncol Clin North Am* 3(3):495-509, 1989.
54. SONODA Y, MAEKAWA T, KUZUYAMA Y, CLARK SC, ABE T: Human Interleukin-9 supports formation of a subpopulation of erythroid bursts that are responsible to Interleukin 3. *Am J Hematol* 41:84-91, 1992.
55. MORRONE LF, SCHENA A, Di PAOLO S, STALLONE G, SCHENA FP: Post transplant erythrocytosis: a possible non-erythropoietin mediated mechanism. *Transplant Proc* 29(1/2):223, 1997.
56. BAKRIS GL, SAUTER ER, HUSSEY JL, FISHER JW, GABER AO, WINSETT R: Effects of theophylline on erythropoietin production in normal subjects and in patients with erythrocytosis after renal transplantation. *N Engl J Med* 323(2):86-90, 1990.
57. ISLAM MS, BOURBIGOT B, CODET JP, SONGY B, FOURNIER G, CLEDES J: Captopril induces correction of postrenal transplant erythremia. *Transplant Int* 3: 222-226, 1990.
58. DUCLOUX D, CHALOPIN JM: Losartan decreases hemoglobin in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 29:2402-2403, 1997.
59. FRIMAN S, NYBERG G, BLOHME I: Erythrocytosis after renal transplantation: treatment by removal of the native kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 5:969-973, 1990.
60. GREKAS D, DIOUDIS C, VALKOUMA D, PAPOULIDOU F, TOURKANTONIS A: Theophylline modulates erythrocytosis after renal transplantation. *Nephron* 70 (1):25-27, 1995.
61. ILAN Y, DRANITZKI-ELHALLEL M, RUBINGER D, SILVER J, POPOVTZER MM: Erythrocytosis after renal transplantation. The response to theophylline treatment. *Transplantation* 57(5):661-664, 1994.
62. MAZZALI M, RIBEIRO-ALVES MAVF, ALVES FILHO G: Post transplant polycythemia (PTP): a prospective study of two therapeutic protocols, hemodynamic changes and erythropoietin levels (EPO) (abstract). *J Am Soc Nephrol* 7(9):1936, 1996.
63. FRIED W, BARONE-VARELLAS J, BARONE T, ANAGNOSTOU A: Effect of angiotensin infusion on extrarenal erythropoietin production. *J Lab Clin Med* 99(4):520-525, 1982.
64. GRIFFING GT, MELBY JC: Enalapril (MK-421) and the white cell count and hematocrit (letter). *Lancet* 1:1361, 1982.
65. HIRIKATA H, ONOYAMA K, ISEKI K, KUMAGAI H, FUJUMI S, OMAI T: Worsening of anaemia induced by long-term use of captopril in haemodialysis patients. *Am J Nephrol* 4:355, 1984.
66. HIRIKATA H, ONOYAMA K, HORI K, FUJISHIMA M: Participation of the renin-angiotensin system in the captopril induced worsening of anaemia in chronic haemodialysis patients. *Clin Nephrol* 26:27, 1986.
67. VLAHAKOS DV, CANZANELLO VJ, MADAIO MP, MADIAS NE: Enalapril-associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension. *Am J Kidney Dis* 17(2):199-205, 1991.
68. GOSSMANN J, KACHEL HG, SCHOEPPE W, SCHEUERMANN EH: Anemia in renal transplant recipients caused by concomitant therapy with azathioprine and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Transplantation* 56(3):585-589 1993.

69. KORZETS A, ZEVI D, CHAGNAC A, GAFTER U, WEINSTEIN T, ORI Y, LEVI J: Angiotensin-converting enzyme inhibition and anaemia in renal patients. *Acta Haematol* 90:202-205, 1993.
70. GASTON RS, JULIAN BA, DIETHELM AG, CURTIS JJ: Effects of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. *Ann Intern Med* 115(12):954-955, 1991.
71. RELL K, KOZIAK K, JARZYLO I, MIECZYSAW L, GACIONG Z: Correction of post transplant erythrocytosis with enalapril. *Transplantation* 57(7):1059-1063, 1994.
72. CONLON PJ, FARRELL J, DONOHOE J, CARMODY M, WALSHE JJ: The beneficial effect of enalapril on erythrocytosis after renal transplantation. *Transplantation* 56(1):217-219, 1993.
73. ROSTAING L, BOISSEA UM, HUYN A, DURAND D: Correction of post-renal transplant erythrocytosis by enalapril. *Scand J Urol Nephrol* 29:399-406, 1995.
74. TORREGROSA JV, CAMPISTOL JM, MONTESINOS M, ROGADA AG, ANDREW J, OPPENHEIMER F: Efficacy of captopril on posttransplant erythrocytosis long term follow-up. *Transplantation* 58(3):311-14, 1994.
75. DANOVITCH GM, JAMGOTCHIAN NJ, EGGENA PH, PAUL W, BARRETT JD, WILKILSON A, LEE DBN: Angiotensin-converting enzyme inhibition in the treatment of renal transplant erythrocytosis. Clinical experience and observation of mechanism. *Transplantation* 1995; 60 (2): 132-137, 1995.
76. MAZZALI M, ALVES FILHO G: Long term use of enalapril in the treatment of post transplant erythrocytosis. (abstract) *Nephrol Dial Transplant* 12(9):A216, 1997.
77. JULIAN BA, GASTON RS, BARKER CV, KRYSSTAL G, DIETHELM AG, CURTIS JJ: Erythropoiesis after withdrawal of enalapril in post-transplant erythrocytosis. *Kidney Int* 46:1397-1403, 1994.
78. HERNÁNDEZ E, MORALES JM, ANDRÉS A, ORTUÑO B, PRAGA M, ALCÁZAR J, FERNÁNDEZ G, RODICIO JL: Usefulness and safety of treatment with captopril in posttransplant erythrocytosis. *Transplant Proc* 27(4):2239-2241
79. MIMRAM A, MOURAD G, RIBSTEIN J: The renin angiotensin system and renal function in kidney transplantation. *Kidney Int* 38 (Suppl 30):5114-5117, 1990.
80. PERAZELLA M, MCPHEDRAN P, KLIGER A, LORBER, M, LEVY E, BIA MJ: Enalapril treatment of posttransplant erythrocytosis: efficacy independent of circulating erythropoietin levels. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(3):495-500, 1995.
81. MOURAD G, RIBSTEIN J, MIMRAM A: Converting-enzyme inhibitor versus calcium antagonist in cyclosporine-treated renal transplants. *Kidney Int* 43: 419-425, 1993.
82. GOODFRIEND TL, ELLIOTT ME, CATT KJ: Angiotensin receptors and their antagonists. *New England J Med* 334:1649-1654, 1996.
83. JOHNSTON CI: Angiotensin receptor antagonists: focus on losartan. *Lancet* 346: 304-1307, 1995.
84. KLAASSEN RJJ, Van GELDER T, RISCHEM-VOS J, DEINUM J, VELD AJM, WEIMAR W: Losartan, an angiotensin II receptor antagonist, reduces hematocrits in kidney transplant recipients with posttransplant erythrocytosis. *Transplantation* 64:780-782, 1997.
85. DUCLOUX D, FOURNIER V, BRESSON-VAUTRIN C, CHALOPIN JM: Treatment of posttransplant erythrocytosis with losartan. *Transplant Proc* 29:2407-2408, 1997.
86. KUPIN W, VENKATT KK, GOGGINS M, ABOULYOUND M, ESCOBAR F, MOZES M: Benefit of angiotensin II blockade in the treatment of posttransplant polycythemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 29(1/2):207-208, 1997.
87. DUCLOUX D, SAINT-HILLIER Y, CHALOPIN JM: Effect of losartan in renal transplant recipients. A retrospective analysis. *Nephrol Dial Transplant* 12:2683-2686, 1997.

O PAPEL DA CRISTALÚRIA NA PRÁTICA CLÍNICA

Sônia Leite da Silva

Silvia Fernandes Ribeiro da Silva

Ana Maria Misael da Silva

Wanda Maria Azeredo Demorais Campos

Michel Daudon

Henry de Holanda Campos



SIGNIFICADO E IMPORTÂNCIA DA CRISTALÚRIA

A formação de cristais é um passo obrigatório no processo litogênico e está relacionada ao grau de saturação urinária e à presença de inibidores da cristalização¹⁻⁴. Robertson et al. foram os primeiros a demonstrar uma correlação entre cristalúria e saturação urinária⁵. Segundo estes autores, níveis elevados de saturação urinária favoreceriam a formação de grandes cristais e a agregação cristalina, enquanto a presença de inibidores bloquearia este processo. Desta forma, o volume de cristais presente na urina de pacientes litíasicos era maior do que aquele de indivíduos saudáveis, sendo esta diferença produzida pelo maior número e tamanho dos cristais excretados na urina de pacientes litíasicos⁵.

Diferenças observadas na frequência e nos tipos de cristais entre indivíduos normais e litíasicos têm sido descritas por vários autores⁶⁻⁸. A presença de cristais na urina de indivíduos normais ou não-selecionados varia de 2 a 22%^{7,9-13}, enquanto, na população de indivíduos litíasicos, esta frequência se eleva, com valores variando de 22 a 59%^{7,9,13}.

Em nossa experiência, observamos a presença de cristais em 288 das 755 amostras de urina provenientes de 464 indivíduos da região de Fortaleza, o que representa uma chance de positividade entre 34,6% e 41,6%, com intervalo de confi-

ança de 95%. Nos pacientes com litíase urinária comprovada, esta positividade aumentou para 40,7%, com chance variando de 36% a 45,4%^{14,15}. Estes dados confirmam a importância do estudo da cristalúria na investigação de pacientes litíasicos.

Embora a presença de cristais na urina não seja por si só patológica, este exame permite diagnosticar certas doenças metabólicas e iatrogênicas, detectar a presença de saturação urinária e o risco litogênico potencial, bem como sugerir possíveis distúrbios metabólicos como causa de saturação urinária. Além disso, possibilita também estudar o efeito de diferentes tratamentos sobre o risco cristalogênico^{9,16}.

Apesar destes aspectos positivos, a cristalúria tem sido um método pouco difundido e utilizado na prática clínica, provavelmente devido às dificuldades encontradas na sua interpretação e à pequena experiência com a utilização desta técnica no diagnóstico e seguimento de portadores de litíase urinária.

Diversos estudos têm sido realizados para caracterizar os diferentes tipos de cristais, suas formas de apresentação e correlacioná-los com o quadro clínico¹⁷⁻²². Até o presente, foram identificados mais de 40 diferentes espécies de cristais, sendo 18 de origem iatrogênica, cujo aparecimento pode ser correlacionado ao uso de medicamentos²².

CRISTALÚRIA – PROCEDIMENTO TÉCNICO

O exame de cristalúria pode ser realizado em qualquer amostra de urina recém-emitada, sendo a primeira micção matinal considerada por muitos autores como a mais adequada, devido ao fato de associar o efeito da alimentação do jantar ao período de jejum noturno, oferecendo assim maior chance de positividade. É importante ressaltar que o exame deve ser realizado no menor intervalo de tempo possível após a micção, para evitar a formação de novos cristais dentro do recipiente ou a modificação na forma dos cristais excretados, induzida pela alteração no seu grau de hidratação¹⁹.

Em nosso serviço, coletamos o volume completo de urina da primeira micção, com o indivíduo em jejum, e realizamos a análise dentro de duas horas após a micção. Uma vez que volume, pH e densidade urinária são medidos, a amostra é homogeneizada manualmente e uma alíquota é retirada do quarto inferior do recipiente, utilizando pipeta Pasteur, e colocada em célula de Malassez. A identificação e quantificação dos diferentes tipos de cristais, suas formas e agregados são realizadas através de microscopia óptica com luz polarizada, em objetiva de 40x. O tamanho médio e máximo de cada forma e agregado também são determinados. Nos casos de suspeita de litíase metabólica congênita ou medicamentosa, uma nova análise é realizada após conservação da urina a 4°C durante 24 horas^{14,19}.

DESCRIÇÃO MORFOLÓGICA E INTERPRETAÇÃO DA CRISTALÚRIA

Descreveremos a seguir as espécies de maior importância na prática clínica, seja por apresentarem uma elevada frequência ou por serem indicativas de distúrbios metabólicos específicos. Ao final do capítulo serão mostradas ilustrações fotográficas dos principais tipos e formas de cristais.

OXALATO DE CÁLCIO DIIDRATADO, VEDELITA (COD)

Cristais de oxalato de cálcio diidratado são uma forma cálcio-dependente e podem ser encontrados em urinas hipercalcêmicas normo ou moderadamente hiperoxalúricas²⁰. No entanto, sua presença não é por si só patológica, uma vez que 12% das amostras matinais de indivíduos normais podem apresentar estes cristais²².

A identificação de cristais de COD na urina significa a presença de uma saturação oxalocálcica. Alguns aspectos da cristalização, no entanto, têm importância clínica:

1. A morfologia habitualmente encontrada na urina é a bipiramidal ou em envelope, podendo ocasionalmente se apresentar como gêmeos interpenetrantes^{17,18}. A cristalização na forma hexagonal ocorre em urina com elevado grau de saturação oxalocálcica e sua presença, independentemente da quantidade, é indicativa de hipercalcúria importante²².
2. Os cristais de COD habitualmente são de tamanho inferior a 12 μ . A detecção de cristais superiores a 20 μ significa a presença de hipercalcúria e hiperoxalúria associadas, aumentando o risco de formação de cálculo. Cristais de tamanho superior a 35 μ são quase sempre indicativos de processo litogênico ativo, mesmo em indivíduos sem antecedentes de litíase urinária²².

OXALATO DE CÁLCIO MONOIDRATADO, VEVELITA (COM)

Os cristais de COM são altamente polarizantes e as formas mais frequentemente encontradas na urina são as formas oval, hematiforme e em halteres¹⁷⁻¹⁹. Esta espécie cristalina é oxalodependente e a sua presença na urina, a despeito da quantidade, é sempre indicativa de hiperoxalúria de concentração²⁰. A detecção de cristais de COM em número superior a 200/mm³ deve orientar para a pesquisa de hiperoxalúria importante, como aquela observada na hiperoxalúria primária e entérica²².

FOSFATO DE CÁLCIO DIIDRATADO, BRUXITA

A bruxita é uma forma de fosfato de cálcio que se cristaliza em urina moderadamente ácida, sendo raramente vista em urina de indivíduos normais²⁰. Estes cristais tendem a se agregar em forma de fogueira e a sua presença, independente da quantidade, sugere hipercalcúria e um defeito menor de acidificação urinária²⁰. A presença de um número de cristais superior a 500/mm³ ocorre em urina com elevada saturação fosfocálcica, devendo orientar para a pesquisa de hiperparatireoidismo primário²².

FOSFATO DE CÁLCIO AMORFO CARBONATADO COMPLEXO (PACC)

Estes cristais são comumente observados na urina de indivíduos normais, especialmente após a alimentação, não tendo significado clínico particular. Quando encontrados com frequência ou em abundância na urina matinal de indivíduos portadores de litíase fosfocálcica ou de acidose tubular renal, podem indicar um risco de recidiva da doença calculosa^{20,22}. A precipitação destes cristais é pH-dependente, sendo favorecida pela alcalinização da urina.

Os cristais de PACC são grânulos não-polarizantes, podendo formar cilindros ou placas vitrosas. A ausência de polarização auxilia a diferenciá-los dos cristais de urato-amorfo-complexo, que são grânulos polarizantes.

FOSFATO AMONÍACO MAGNESIANO HEXAIDRATADO, ESTRUVITA

A formação de cristais de estruvita ocorre preferencialmente em urina alcalina. A sua presença quase sempre indica infecção por microrganismos produtores de urease, mais comumente pertencentes às espécies de *Proteus*, *Klebsiella*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* e *Ureaplasma*^{20,22}. Nestes casos, geralmente se associam a cristais de PACC e de urato ácido de amônio. A presença de cristais de estruvita em urina estéril tem sido descrita²³.

URATO ÁCIDO DE AMÔNIO (UAA)

Os cristais de UAA associados a urina francamente alcalina sugerem a presença de infecção por microrganismos produtores de urease. Porém, a observação destes cristais em urina com pH inferior a 6,6 sugere hiperamoniogênese renal associada a hiperuricosúria e deve orientar para a pesquisa de diarreia crônica, abuso de laxativo ou carência nutricional em fósforo²².

ACIDO ÚRICO

Três formas de ácido úrico são conhecidas: ácido úrico diidratado (AUD), ácido úrico anidro (AUA), e urato-amorfo-complexo (UAC). A forma mais freqüente é a diidratada, sendo a forma anidra raramente observada. A presença de cristais de AUD e AUA significa hiperacidez urinária, que pode estar ou não associada a hiperuricosúria. Ao contrário, cristais de UAC são observados em urina hiperuricosúrica²⁰. Os cristais de ácido úrico anidro e diidratado são altamente polarizantes e policromos, enquanto que os cristais de UAC precipitam-se em forma de grânulos ou esferas polarizantes.

CISTINA

A presença de um único cristal de cistina leva ao diagnóstico de cistinúria e a quantificação destes cristais pode ser útil na avaliação da resposta terapêutica. Eles estão presentes em aproximadamente 90% das urinas de indivíduos portadores de cistinúria não-tratados²⁰. Nos casos suspeitos, a pesquisa de cristais no sedimento urinário e na urina conservada a +4°C pode aumentar a capacidade de detecção da doença²⁰.

2,8-DIIDROXIADENINA

Estes cristais estão presentes em quase 100% das urinas de indivíduos portadores de deficiência homozigótica da enzima adenina-fosforibosil-transferase não-tratados. Na análise química dos cálculos, a 2,8-diidroxiadenina é quase sempre confundida com ácido úrico, daí a importância de pesquisar a existência de cristais na urina²⁰. Do mesmo modo que na cistinúria, a pesquisa de cristais de 2,8-diidroxiadenina no sedimento urinário e na urina conservada a +4°C pode aumentar a capacidade de detecção da doença²⁰.

CRISTAIS DE ORIGEM MEDICAMENTOSA

A saturação urinária de medicamentos pode ser desencadeada pela redução no volume urinário, grau de acidez urinária, prescrição de doses elevadas e/ou tratamento por tempo prolongado. Hematúria, insuficiência renal aguda e formação de cálculos renais têm sido descritas após uso de diversos medicamentos^{24,25}, sendo um dos exemplos importantes na atualidade a ocorrência de insuficiência renal aguda desencadeada pelo uso de sulfadiazina em altas doses, para tratamento de toxoplasmose cerebral em pacientes soropositivos para HIV²⁶. Em alguns casos, a litíase medicamentosa pode apresentar como manifestação apenas disúria e hematúria, devendo ser lembrada no diagnóstico diferencial de infecção urinária em paciente soropositivo para HIV em uso de indinavir²⁷.

AGREGADOS CRISTALINOS

Um agregado cristalino é formado pelo acoplamento de três ou mais cristais, independente do tipo¹⁹. Taxas elevadas de agregação cristalina sugerem deficiência de inibidores da agregação. Nos indivíduos normais, esta taxa é geralmente inferior a 5%, enquanto que, em pacientes litíasicos, é mais elevada, variando de 7 a 10%, podendo atingir valores superiores a 25%²².

CONTRIBUIÇÃO DA CRISTALÚRIA NA INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE FATORES LITOGÊNICOS

Uma outra contribuição importante da cristaliúria é a sua utilização na avaliação de fatores litogênicos, que podem variar de acordo com a região estudada. Ao analisarmos 288 amostras de urina contendo cristais provenientes de indivíduos da região de Fortaleza, pudemos constatar que os cristais mais freqüentemente encontrados foram os de oxalato de cálcio diidratado (41,3%), seguido dos cristais de oxalato de cálcio monoidratado (31,9%), ácido úrico diidratado (22,2%), fosfato

de cálcio amorfo carbonatado complexo (20,8%), bruxita (7,3%), cistina (5,2%) e estruvita (2,8%). A associação entre formas cristalinas foi observada em 89 (31%) amostras de urina, sendo as mais freqüentes aquelas de oxalato de cálcio mono e diidratado (48,4%) (Fig. 40.1). Interessante notar que observamos uma freqüência de cristais de oxalato de cálcio monohidratado, de ácido úrico e de cistina mais elevada do que aquela relatada na Europa e EUA, enquanto que os cristais de estruvita apresentaram uma menor freqüência^{7,9,19}.

Os dados deste trabalho constituem importantes informações relacionadas à fisiopatogenia da litíase urinária nesta região, ou seja, que o oxalato e o ácido úrico desempenham um importante papel litogênico, provavelmente ligado a fatores nutricionais e ambientais. Embora não tenhamos uma avaliação nutricional da nossa população, algumas hipóteses podem ser levantadas a partir destes resultados. Uma possibilidade é de que uma ingestão reduzida de cálcio numa região abastecida por água branda favoreça a absorção do oxalato presente na luz intestinal. Esta relação do conteúdo de cálcio da água com a absorção do oxalato da dieta já foi demonstrada anteriormente por nós através de estudo experimental em ratos²⁸. Outra possibilidade é de que um consumo aumentado de peixes e de frutos do mar asso-

ciado a uma temperatura ambiente elevada justifiquem a grande freqüência de cristais de ácido úrico nesta população. Também deve ser lembrado o aumentado consumo de vísceras e aves pela população mais carente. A freqüência elevada de cristais de cistina por nós observada pode ser explicada pelo fato de utilizarmos a cristalúria como método de investigação familiar, o que nos permitiu a detecção de indivíduos assintomáticos portadores de cistinúria^{15,16}.

Finalmente, a análise da cristalúria pode, em determinadas situações, sugerir a possível composição do cálculo urinário. Nós realizamos análise morfológica de 310 cálculos oriundos de 145 pacientes. Em 86 casos esta análise foi comparada com o resultado da cristalúria, com a finalidade de avaliar a taxa de concordância entre os dois métodos. Os resultados mostraram que, para os cálculos puros, a taxa de concordância variou de 83 a 100%. Nos cálculos mistos, principalmente de fosfatos, esta concordância foi de apenas 50%. Outro aspecto interessante é que a análise morfológica confirmou a importância do oxalato e do ácido úrico como fatores litogênicos nesta população, uma vez que os cálculos de oxalato de cálcio monohidratado foram os primeiros e o ácido úrico, o terceiro mais freqüente, seja como componente puro ou majoritário²⁹.

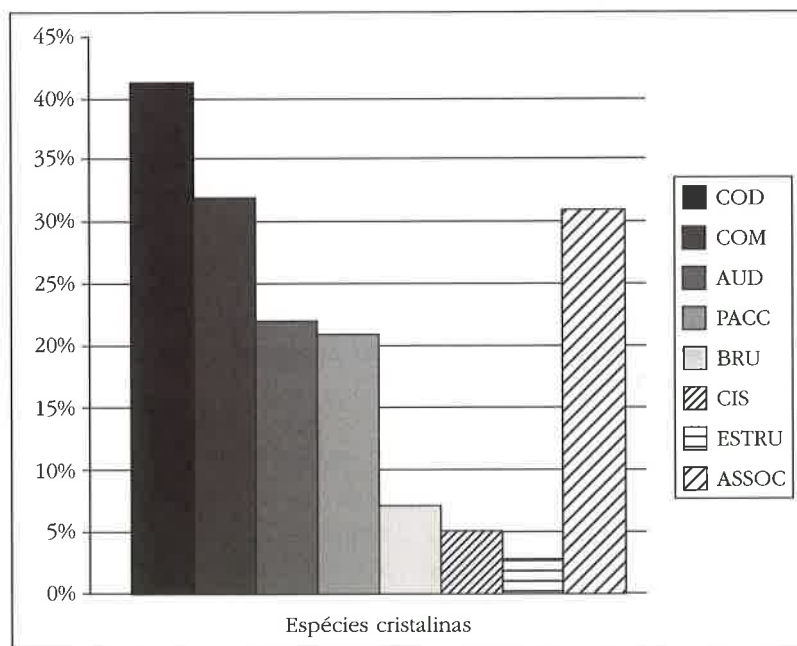


Figura 40.1 – Distribuição de freqüência das espécies cristalinas observadas em 288 amostras de urinas.

COD = Oxalato de cálcio diidratado, vedelita; COM = Oxalato de cálcio monohidratado, vevelita; AUD = ácido úrico diidratado; PACC = fosfato de cálcio amorfo carbonatado complexo; BRU = fosfato de cálcio diidratado, bruxita; CIS = cistina; ESTRU = estruvita, fosfato amoníaco; ASSOC = associação, cálculos mistos.

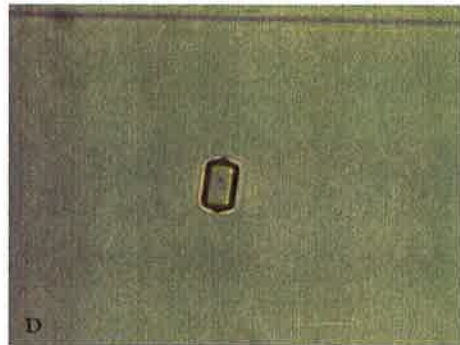
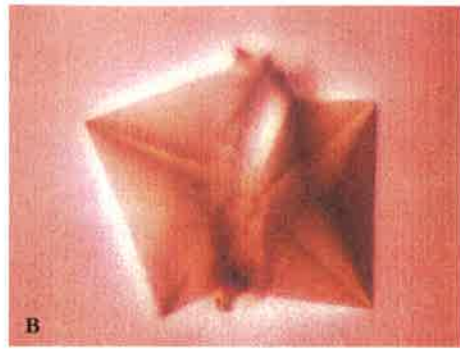


Figura 40.2 – Cristais de oxalato de cálcio diidratado: **A)** forma bipiramidal de 20 μ e retangular com losango polarizante central de 12 μ ; **B)** gêmeos interpenetrantes formados de cristais bipiramidais; **C)** forma hexagonal indicativa de hipercalcúria importante; **D)** forma retangular com bordos arredondados.



Figura 40.3 – Cristais de oxalato de cálcio diidratado bipiramidal de 60 μ .

Figura 40.4 – Cristais de oxalato de cálcio monoidratado nas formas hematiforme e em halteres.



Figura 40.5 – Cristais de oxalato de cálcio monoidratado observados na hiperoxalúria primária.

Figura 40.6 – Cristais de bruxita.

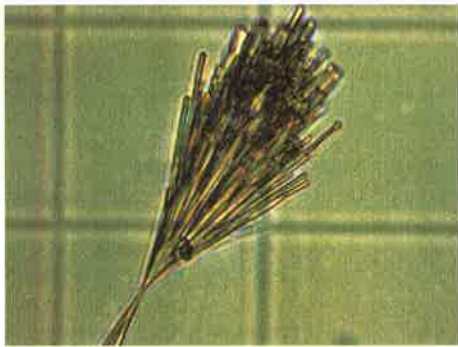


Figura 40.7 – Cristais de bruxita formando agregados.

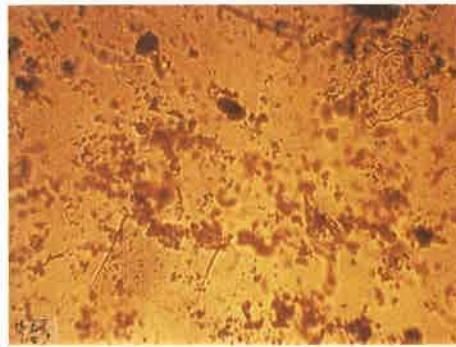


Figura 40.8 – Cristais de fosfato de cálcio amorfo carbonatado complexo formando placas vitrosas.



Figura 40.9 – Cristais de fosfato de cálcio amorfo carbonatado complexo formando cilindros.

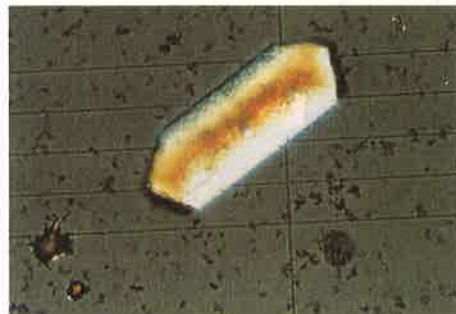


Figura 40.10 – Cristais de fosfato de cálcio amorfo carbonatado complexo, estruvita e urato ácido de amônio vistos na luz polarizada, pH urinário 8,5.

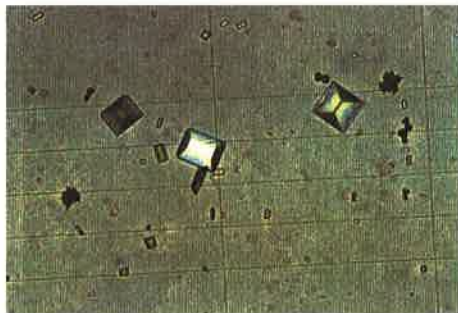


Figura 40.11 – Cristais de estruvita e urato ácido de amônio vistos na luz branca, pH urinário 8,5.



Figura 40.12 – Cristais de estruvita em forma de samambaia, pH urinário 8,2.



Figura 40.13 – Cristais de urato ácido de amônio e fosfato de cálcio amorfo carbonatado complexo, pH urinário 7,7.



Figura 40.14 – Cristais de ácido úrico diidratado, pH urinário 5,8.



Figura 40.15 – Cristais de ácido úrico diidratado em forma de bastões.



Figura 40.16 – Cristais de ácido úrico diidratado em forma de charuto.



Figura 40.17 – Cristais de ácido úrico anidro, pH urinário 4,7.



Figura 40.18 – Cristais de ácido úrico anidro.

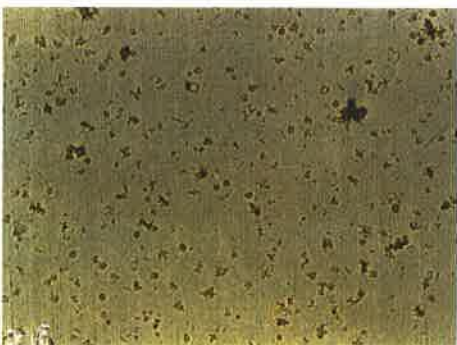


Figura 40.19 – Cristais de fosfato de cálcio amorfo carbonatado complexo, pH urinário 8,2.



Figura 40.20 – Cristais de urato amorfo complexo vistos na luz branca.

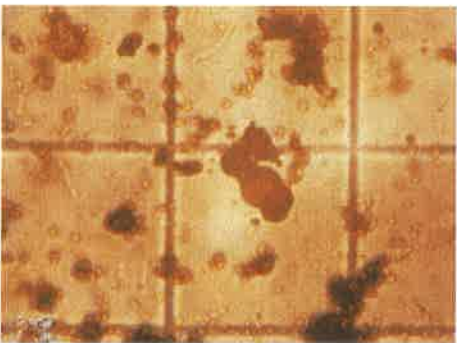


Figura 40.21 – Cristais de urato amorfo complexo em forma de esferas.

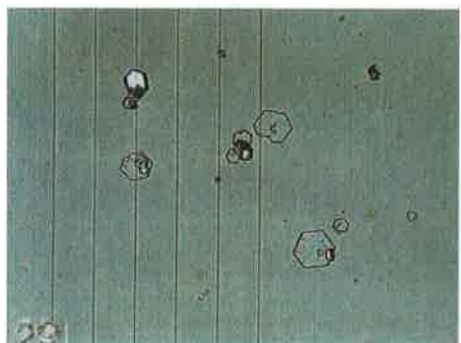


Figura 40.22 – Cristais de cistina, pH urinário 6,2.

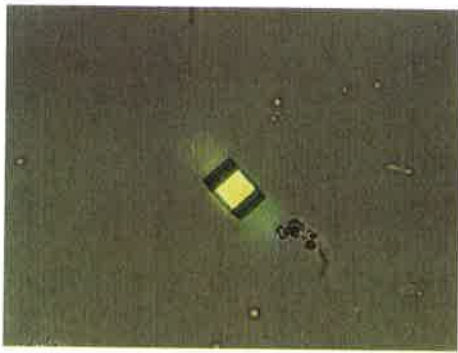


Figura 40.23 – Cristais de cistina, pH urinário 6,8.

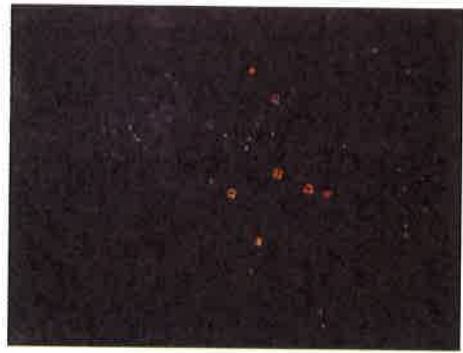


Figura 40.24 – Cristais de 2,8 dihidroxiadenina vistos na luz polarizada.

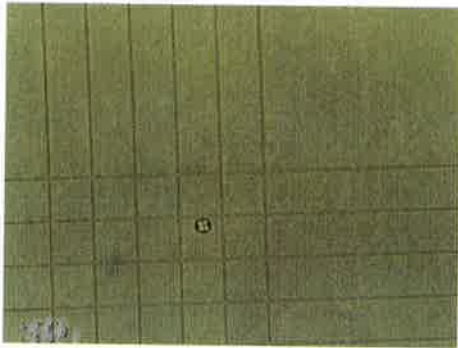


Figura 40.25 – Grão de amido visto na luz polarizada.

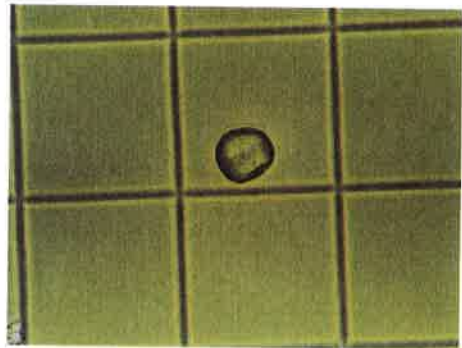


Figura 40.26 – Grão de amido visto na luz branca.

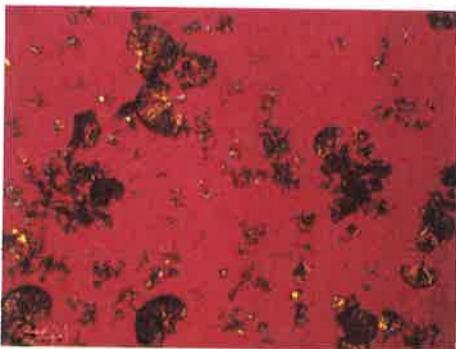


Figura 40.27 – Cristais de n-acetil sulfadiazina.

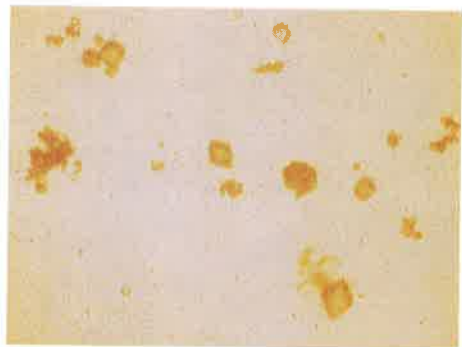


Figura 40.28 – Cristais de bactrim n-acetilado.



Figura 40.29 – Cristais de amoxicilina.

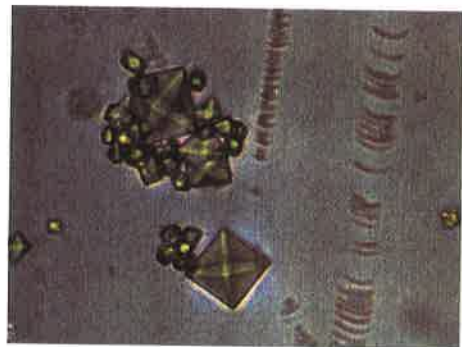


Figura 40.30 – Agregados de oxalato de cálcio diidratado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DAUDON M: Mécanismes de la lithogénèse, in *Lithiase Urinaire*, edited by Jungers P, Daudon M, Le Duc A, Paris, France, Médecine-Sciences Flammarion, 1989, pp 114-157.
2. BOISTELLE R: Concepts de la cristallisation en solution, in *Actualités Néphrologiques*, edited by Crosnier J, Funck-Bretano JL, Bach JF, Grünfeld JP, Paris, France, Médecine-Sciences Flammarion, 1985, pp 159-122.
3. ROBERTSON WG, PEACOCK M, MARSHALL DH, NORDIN BEC: Saturation-inhibition index as a mesure of the risk of calcium oxalate stone formation in the urinary tract. *N Engl J Med* 294:249-252, 1976.
4. PAK CYC, GALOSY RA: Propensity for spontaneous nucleation of calcium oxalate. Quantitative assessment by urinary FPR-APR discriminant score. *Am J Med* 69:681-689, 1980.
5. ROBERTSON WG, PEACOCK M, NORDIN BEC: Calcium crystalluria in recurrent renal-stone formers. *Lancet* 5: 21-24, 1969.
6. WERNES PG, BERGET JH, SMITH LH: Crystalluria. *J Crystal Growth* 53:166-181, 1981.
7. DAUDON M, PROTAT MF, RÉVEILLAUD RJ, ROUCHON M: Étude de la cristallurie spontanée par spectroscopie infrarouge, Recherche de corrélations entre les cristaux, les calculs, les germes et le sexe des malades. *Ann Biol Clin (Paris)* 41:199-207, 1983.
8. ROBERTSON WG, PEACOCK M: Calcium oxalate crystalluria and inhibitors of crystallization in recurrent renal stone-formers. *Clin Sci* 43:499-506, 1972.
9. HALLSON PC, ROSE GA: Crystalluria in normal subjects and in stone formers with and without thiazide and cellulose phosphate treatment. *Br J Urol* 48:515-524, 1976.
10. ELLIOT JS, RABINOWITZ IN, SILVERT M: Calcium oxalate crystalluria. *J Urol* 116:773-775, 1976.
11. ABDEL-HALIM RE: Crystalluria and its possible significance. A patient-control study. *Scand J Urol Nephrol* 27:145-149, 1993.
12. NGUYEN HV, DAUDON M, RÉVEILLAUD RJ, JUNGERS P: Etude de la cristallurie spontanée chez les lithiasiques oxalo-calciques. *Nephrologie* 8:65-69, 1987.
13. HALLSON PC, ROSE GA: Measurement of calcium phosphate crystalluria: influence of pH and osmolality and invariable presence of oxalate. *Br J Urol* 64:458-462, 1989.
14. LEITE DA SILVA S: Estudo experimental de fatores nutricionais na formação de cristais na urina. *Avaliação do papel da cristallúria na prática clínica*. Dissertação de Mestrado em Clínica Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1996.
15. LEITE DA SILVA S, RIBEIRO SILVA SF, CAMPOS WMAD, JERONIMO ALC, SILVA ZF, DAUDON M, CAMPOS HH: Features of crystalluria in the Northeast of Brazil, in: *Renal Stone Disease: Crystallisation Process, Pathophysiology, Metabolic Disorders and Prevention*. Proceedings of the 7th European Symposium on Urolithiasis, edited by Jungers P, Daudon M, Paris, Elsevier, 1997, pp 23.
16. BULI P, BRUNOCILLA E, TIOZZI E, PLATANIA A, CORTECCHIA V: Étude de la cristallurie lors du traitement prophylactique de la lithiase urinaire par l'allopurinol, l'hydrochlorothiazide, l'oxyde de manganèse, les diphosphonates et l'acide propionohydroxamique. *Nephrologie* 5:213-216, 1984.
17. CATALINA F, CIFUENTES D: Estudio de las cristalurias oxalocalcicas. *Arch Esp Urol* 24:147-164, 1971.
18. KHAN SR, HACKETT RL: Identification of urinary stone and sediment crystals by scanning electron microscopy and X-ray microanalysis. *J Urol* 135:818-825, 1986.
19. DAUDON M: Crystallurie. I. Aspects pratiques et interprétation. *Feuillets Biol* 28:25-40, 1987.
20. DAUDON M: Crystallurie. II. Aspects pratiques et interprétation. *Feuillets Biol* 28:41-47, 1987.
21. DAUDON M, MARFISI C, LACOUR B, BADER C: Investigation of urinary crystals by Fourier transform infrared microscopy. *Clin Chem* 37 (1):83-87, 1991.
22. DAUDON M: Méthodes d'analyse des calculs et des cristaux urinaires. Classification morpho-constitutionnelle des calculs. In: Jungers P, Daudon M, Le Duc A (eds). *Lithiase Urinaire*. Paris, France, Médecine-Sciences Flammarion, 1989, pp 35-113.
23. BOISTELLE R, ABBONA F, BERLAND Y, GRAUVILLEMIN M, OLMER M: Les domaines de nucléation du phosphate ammoniacomagnésien dans les urines stériles alcalines ou acides. *Nephrologie* 5:217-221, 1984.
24. DAUDON M, RÉVEILLAUD RJ: Crystalluries médicamenteuses: mythes et réalités. *Ann Biol Clin* 44:25-34, 1986.
25. COCHAT P, COCHAT N, JOUVENET M, FLORET D, WRIGHT C, MARTIN X, VALLON JJ, DAVID L: Ceftriaxone-associated nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 5:974-976, 1990.
26. FARIÑAS MC, ECHEVARRÍA S, SAMPEDRO I, GONZÁLEZ A, PÉREZ DEL MOLINO A, GONZÁLEZ-MÁCIAS J: Renal failure due to sulphadiazine in AIDS patients with cerebral toxoplasmosis. *J Intern Med* 233:365-367, 1993.
27. KOPP JB, MILLER KD, MICAN JAM, FEUERSTEIN IM, VAUGHAN E, BAKER C, PANNELL LK, FALLON J: Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with Indinavir. *Ann Intern Med* 127 (2):119-125, 1997.
28. LEITE DA SILVA S, HENNEQUIN C, DROZ D, BADER C, DAUDON M, DRÜEKE T, LACOUR B: Influence of various calcium intakes on calcium-oxalate crystalluria in rats on sodium-oxalate diet. *Nephrol Dial Transpl* 9:1090-1096, 1994.
29. LEITE DA SILVA S, RIBEIRO SILVA SF, CAMPOS WMAD, JERONIMO ALC, SILVA ZF, DAUDON M, CAMPOS HH: Morphological analysis of urinary stones and crystals in the assessment of risk factors for urolithiasis in the Northeast of Brazil, in *Renal Stone Disease: Crystallisation Process, Pathophysiology, Metabolic Disorders and Prevention*. Proceedings of the 7th European Symposium on Urolithiasis, edited by Jungers P, Daudon M, Paris, Elsevier, 1997, pp22.

NEFROCALCINOSE

Lara Cheidde

Luiz Lázaro Ayusso

Antonio César Paulillo de Cillo

Sérgio Aron Ajzen

Nestor Schor

Ita Pfeferman Heilberg



INTRODUÇÃO

A nefrocalcinose (NC) é uma patologia definida pela presença de depósito de cálcio no interior das pirâmides medulares do parênquima renal¹. Quarenta por cento dos casos de NC são atribuídos ao hiperparatireoidismo primário (HPP), 20% à acidose tubular renal (ATR) e os 40% restantes a outras causas¹.

Autópsias de prematuros com oligodrâmnio, retardo severo do crescimento intrauterino e falência renal no primeiro ano de vida têm demonstrado NC². No entanto, a apresentação clínica da NC na infância muitas vezes é assintomática, sendo a hematúria micro ou macroscópica e o aumento agudo da pressão arterial sinais clínicos comuns e a infecção do trato urinário (ITU) também pode constituir a forma de apresentação inicial de nefrocalcinose³.

Os níveis de cálcio sérico e urinário podem ou não estar elevados, na dependência da etiologia da NC. A classificação segundo os níveis de calciúria e calcemia é apresentada na tabela 41.1.

NC HIPERCALCIÚRICA NORMOCALCÊMICA

A **acidose tubular renal** distal (ATR-I) é a segunda maior causa de NC e é caracterizada pela inabilidade do néfron distal acidificar a urina abaixo

Tabela 41.1 – Causas de nefrocalcinose.

Hipercalciúrica normocalcêmica

Acidose tubular renal distal
Síndrome de Fanconi
Nefropatia por cistinose
Acetazolamida
Síndrome de Bartter
Síndrome de Cushing
Uso de corticóides
Hipofosfatemia familiar
Nefrolitíase recessiva ligada ao X com IR
Síndrome de Dent
Raquitismo hipofosfatêmico recessivo ligado ao X
Proteinúria idiopática de baixo peso molecular
Fibrose cística
Síndrome da hipomagnesemia familiar

Hipercalciúrica hipercalcêmica

Uso crônico de furosemida
Hiperparatireoidismo
Necrose de gordura subcutânea
Hipofosfatasia
Síndrome paraneoplásica
Síndrome de Williams
Hipercalcemia infantil idiopática
Intoxicação por vitamina D
Sarcoidose

Normocalciúrica normocalcêmica

Hiperoxalúria
Doença de depósito de glicogênio tipo Ia
Necrose cortical renal
Síndrome hemoliticourêmica
Rejeição do transplante renal
Glomerulonefrite proliferativa
Pielonefrite crônica
Insuficiência renal aguda (IRA)
Síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS)

de um pH de 5,5, na presença de acidose metabólica associada a hipercalcúria (HCa)⁴. A ATR-I pode ser primária ou associada com outras doenças⁵⁻⁸. A HCa decorre da liberação do cálcio do osso secundário à acidose metabólica hiperclorêmica sistêmica, além do efeito direto da acidose no túbulo^{9,10}. Os níveis de citrato urinário são baixos ou indetectáveis e o pH urinário alcalino favorece a cristalização do fosfato de cálcio. A combinação desses dois fatores com a hipercalcúria favorece o aparecimento da NC¹¹. A correção da acidose metabólica, da HCa e da hipocitratúria previne a progressão da NC, podendo até resultar em regressão da mesma³.

A **síndrome de Fanconi**, forma florida de acidose tubular renal proximal, caracterizada pela reabsorção tubular proximal inadequada de bicarbonato, glicose, fósforo, aminoácidos, cálcio e outras pequenas moléculas, pode levar à NC devido principalmente à HCa e hiperfosfatúria¹². A HCa ocorre devido ao hiperparatireoidismo secundário. A causa mais comum da síndrome de Fanconi é a **nefropatia por cistinose**, doença de armazenamento do lisossomo devido a um defeito no transporte de cistina para fora do lisossomo celular¹³. A história natural da nefropatia por cistinose inclui defeitos na reabsorção tubular iniciando-se no primeiro ano de vida, raquitismo hipofosfatêmico, retardo de crescimento e falência glomerular próximo dos 10 anos de idade^{14,15}. O tratamento com agentes cisteamino-depletors da cistina pioram a função renal, porém melhoram o crescimento¹⁶.

Parikh et al.¹⁷ relataram o aparecimento de NC em paciente transplantado em uso de **acetazolamida**. A inibição da reabsorção de álcali no túbulo proximal pode levar a uma acidose metabólica com conseqüente aumento da excreção de cálcio.

A **síndrome de Bartter** é uma doença autossômica recessiva que se apresenta como uma desordem tubular renal caracterizada por alcalose metabólica hipocalemica, hiperreninemia, hiperaldosteronismo, pressão arterial normal e hipertrofia do aparelho justaglomerular¹⁸. A patogênese desta síndrome é incerta, porém parece estar relacionada a um defeito no transporte renal da porção espessa da alça de Henle. A HCa e a NC estão presentes em mais de 50% dos casos. A elevação dos níveis de prostaglandina E₂ (PGE₂) estimula a hidroxilação da vitamina D, aumentando, conseqüentemente, os níveis de 1,25-diidroxivitamina D₃ (1,25 (OH)₂D₃) que, por sua vez, promove HCa e NC¹⁹. O uso de indometacina melhora a HCa e outros distúrbios metabólicos em uma porcentagem de casos²⁰.

Na **síndrome de Cushing**, o cortisol aumenta a excreção urinária de cálcio, tendo sido relatada NC e osteoporose em crianças com seis meses de vida portadoras de tumor de adrenal ou em terapia em **uso de corticóides**^{21,22}.

A **hipofosfatemia familiar** é uma doença hereditária dominante ligada ao cromossomo X vitamina D-resistente e caracterizada por raquitismo, hipofosfatemia, hiperfosfatúria relativa, normocalcemia e retardo do crescimento^{23,24}. Seu tratamento com diuréticos tiazídicos e altas doses de 1,25 (OH)₂D₃ tem levado a efeitos colaterais, como osteomalácia²⁵ e NC²⁶. Aproximadamente 50% dos pacientes tratados com vitamina D e fosfato desenvolvem NC, enquanto que pacientes não-tratados não desenvolvem NC²⁴. O cálcio, no entanto, não é o único constituinte responsável pelo crescimento do cristal na urina supersaturada. Altas doses de fosfato também contribuem para a formação dos sais relativamente insolúveis por pelo menos dois mecanismos: formação de fosfato de cálcio e hiperoxalúria entérica secundária à maior disponibilidade de oxalato livre na luz intestinal^{27,28}. Aparentemente, os pacientes adultos não sofrem de disfunção renal apesar da NC²⁴. O tratamento da hipofosfatemia familiar reside no aumento da ingestão hídrica para reduzir a concentração urinária de oxalato, na restrição dietética de oxalato e ácido ascórbico e no uso de inibidores da cristalização do oxalato de cálcio como o ortofosfato, magnésio e citrato²⁹.

A **nefrolitíase recessiva ligada ao X** com insuficiência renal foi inicialmente descrita nos Estados Unidos³⁰. Essa doença caracteriza-se por uma disfunção tubular proximal, nefrolitíase cálcica, NC e insuficiência renal (IR) progressiva. Todos os indivíduos acometidos são do sexo masculino e as mulheres portadoras são assintomáticas com anormalidades discretas detectadas na urina. A anormalidade urinária mais comum é a proteinúria de baixo peso molecular, encontrada também nas mulheres portadoras da alteração genética.

Foi relatada a **síndrome de Dent**, na Inglaterra, onde crianças com raquitismo apresentavam disfunção tubular com proteinúria, aminoacidúria, fosfatúria, HCa, sem alteração na capacidade de acidificação urinária, acompanhado de nefrolitíase, NC e IR e predomínio também no sexo masculino^{23,31}. O **raquitismo hipofosfatêmico recessivo ligado ao X** foi inicialmente descrito na Itália³². O raquitismo ou osteomalácia acometia preferencialmente crianças do sexo masculino com hipofosfatemia e redução importante na absorção do fosfato, além de HCa e altos níveis de 1,25 (OH)₂D₃, bem como proteinúria superior a 3g/dl e desenvolvimento de NC.

Pacientes com **proteinúria idiopática de baixo peso molecular**, uma desordem congênita caracterizada por disfunção tubular renal, foram descritos no Japão³³. Alguns pacientes manifestam hematuria, glicosúria ou aminoacidúria e o "clearance" de creatinina apresenta-se normal ou levemente diminuído, sendo que alguns pacientes apresentam disfunção glomerular ou tubular que se desenvolve com a idade. Aproximadamente 25% dos pacientes apresentam defeito na capacidade de concentração urinária, existe predisposição familiar à doença e a NC foi documentada em 30% dos casos, sendo decorrente da HCa³⁴.

Recentemente foi identificado um gene responsável por uma forma particular de nefrolitíase hipercalcêmica, atualmente denominada de **nefrolitíase hipercalcêmica recessiva ligada ao X**³⁵. Nos últimos cinco anos ela tem sido descrita por diferentes grupos com diferentes denominações: **nefrolitíase recessiva ligada ao X**³⁰ (EUA, Canadá), **síndrome de Dent**^{23,31} (Inglaterra), **raquitismo hipofosfatêmico recessivo ligado ao X**³² (Itália, França) e **proteinúria idiopática de baixo peso molecular**³³ (Japão). Apesar de essas síndromes diferirem entre si na magnitude dos sinais clínicos, alguns aspectos em comum são encontrados entre elas, tais como disfunção tubular, nefrolitíase, nefrocalcinose, IR progressiva e, em alguns casos, raquitismo, conforme apresentado na tabela 41.2. Mutações no gene do canal de cloro CLCN5 têm sido identificadas em todas essas quatro síndromes, justificando a visão de Sheinman³⁵ de que devam ser variantes fenotípicas de uma única doença e não entidades separadas.

Katz et al.³⁶ demonstraram a presença de NC em pacientes com **fibrose cística**. Estudos de

eletrofisiologia têm demonstrado que o defeito primário na fibrose cística é a anormalidade na regulação do transporte de cloro em membrana apical. Apesar da ausência de anormalidade renal na maioria dos relatos sobre fibrose cística, 50% dos pacientes podem apresentar hipercalcúria, sugerindo que um defeito renal primário possa estar envolvido³⁶. A maior evidência disto é a presença de NC antes do nascimento, contra-argumentando com a teoria de que os depósitos de cálcio sejam devidos à disfunção pulmonar de longa data, infecções crônicas, agentes terapêuticos, ou por progressão da doença.

Existem poucos relatos sobre a **síndrome de hipomagnesemia familiar**^{37,38}. As principais características da síndrome incluem perda renal de magnésio com persistente hipomagnesemia não-responsiva à administração de magnésio, marcada HCa, NC e insuficiência renal. Dados sugerem uma desordem na reabsorção de magnésio e cálcio na porção ascendente espessa da alça de Henle³⁸. Outras características clínicas comuns são a polidipsia, poliúria, anormalidades oculares (miopia severa, nistagmo e coriorretinite) e infecção do trato urinário (ITU) recorrente. Existem alguns relatos de tétano, condrocalcinose, raquitismo, hipertensão arterial e artrite gotosa³⁷⁻⁴⁰. Essa síndrome deve ser distinguida de outras causas hereditárias de hipomagnesemia como a hipomagnesemia isolada familiar ou hipomagnesemia com hipocalcemia, sendo que nesse último tipo também foram descritos casos de NC³⁸. Além da HCa, a presença de hipocitraturia e a associação com rim em esponja medular em alguns pacientes contribuem para o aparecimento da NC³⁹.

Tabela 41.2 – Quatro síndromes de nefrolitíase hipercalcêmica ligada ao X.

Síndrome	NR-X	SD	RHR-X	PIBPM
Localização da descrição	EUA	Inglaterra	Itália	Japão
Proteinúria de baixo peso molecular	+	+	+	+
Hipercalcúria	+	+	+	+
Nefrocalcinose	+	+	+	+
Cálculos de cálcio	+	+		
Insuficiência renal	+	+	+	
Predominância do sexo masculino	+	+	+	+
Raquitismo		+	+	
Mutação no gene CLCN5	+	+	+	+
Disfunção tubular	+	+	+	+

Adaptado de Scheinman³⁵. NR-X = Nefrolitíase recessiva ligada ao X; SD = síndrome de Dent; RHR-X = raquitismo hipofosfatêmico recessivo ligado ao X; PIBPM = proteinúria idiopática de baixo peso molecular; CLCN5 = canal de cloro.

NC HIPERCALCIÚRICA HIPERCALCÊMICA

O uso crônico de furosemida⁴¹⁻⁴⁴ para tratamento da displasia broncopulmonar ou insuficiência cardíaca congestiva em recém-nascidos prematuros de baixo peso tem sido associado ao risco de se desenvolver NC. Diuréticos de alça podem causar fosfatúria e depleção de magnésio, além de elevarem a calciúria. Apesar da hipercalciúria ser comum, nem todos desenvolvem NC⁴¹.

Entretanto, a patogênese da NC em recém-nascidos de baixo peso parece ser multifatorial¹. A redução do ritmo de filtração glomerular e da excreção de citrato e a presença de urina alcalina são devidas em parte à imaturidade da função renal em recém-nascidos. A necessidade de nutrição parenteral prolongada resulta no aumento da excreção do oxalato⁴⁴. Os insultos renais transitórios como a hipóxia, hipotensão e/ou uso de drogas nefrotóxicas que provocam injúria tubular e morte celular podem predispor à formação de cristais via nucleação heterogênea. Além disso, a restrição de fluidos e o aumento da ingesta calórica promovem aumento da carga de solutos a ser excretada elevando o risco de formação de cálculo pelo aumento da concentração de cristais na urina. Complicações agudas de NC em recém-nascidos de baixo peso incluem hematúria micro e macroscópica, ITU e sepse, obstrução ureteral com insuficiência renal e dor importante com eliminação do cálculo³⁰. Entretanto, as conseqüências a longo termo não estão bem definidas. Os estudos prospectivos têm sido contraditórios em relação à função renal, hipertensão ou persistência de calcificação após alguns meses^{1,45}. Nos neonatos em uso crônico de furosemida, a adição ou substituição desse diurético por tiazídicos reduz a calciúria e portanto ajuda a prevenir o desenvolvimento da nefrocalcinose^{1,40}. No entanto, alguns casos apresentaram resolução espontânea^{40,45}. A restrição do cálcio da dieta demonstrou-se ineficaz para reduzir a calciúria, podendo inclusive predispor à doença óssea no prematuro.

O **hiperparatireoidismo primário** severo é a doença de base mais comum que se associa à NC⁴⁶. A calcemia pode atingir níveis de até 17mg/dl, requerendo paratireoidectomia de urgência⁴⁶. Tem sido documentado que mais de 61% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário sofrem de doenças circulatórias⁴⁷. A hipercalcemia pode induzir hipertensão arterial, hipercontratibilidade do músculo cardíaco, hipertrofia ventricular esquerda, aumento da demanda de oxigênio, calcificações coronarianas e valvares, depósitos de cálcio no miocárdio e arritmias, além de alterações no metabolismo de lípidos e carboidratos.

Entretanto, não existem variáveis clínicas ou bioquímicas que possam prever a freqüência ou intensidade das manifestações das calcificações cardíacas nessa patologia. Após tratamento cirúrgico, a dissolução dos cálculos renais e da NC pode ocorrer em 80% dos pacientes⁴⁸. No entanto, a taxa de desaparecimento das calcificações é lenta e, em alguns casos, a completa eliminação de todos os cálculos pode requerer mais de 10 anos.

Outra forma fatal de hipercalcemia no início da infância é a **necrose de gordura subcutânea**, na qual nódulos e placas de gordura persistentes formam-se no dorso, nádegas, face, braços e coxas poucas semanas após o nascimento⁴⁹. Após o aparecimento das lesões, a criança desenvolve hipercalcemia severa e sintomática com vômitos, irritabilidade, déficit de desenvolvimento e NC. A hipercalcemia pode ser causada pela produção extra-renal excessiva de 1,25 (OH)₂D₃ pelos macrófagos nas zonas de gordura subcutânea⁵⁰. A terapia com corticosteróide leva à resolução da hipercalcemia, NC e lesões ósseas⁴⁹.

A **hipofosfatasia** é uma doença autossômica recessiva caracterizada por um defeito na mineralização óssea devido a uma deficiência da fosfatase alcalina tecido não-específica⁵¹. A forma perinatal é mais severa evoluindo a óbito por falência respiratória. A forma infantil é também severa, muitas vezes fatal, com retardo de desenvolvimento, fraturas, baixa estatura, craniostose prematura e infecções respiratórias. O defeito na mineralização resulta na redução da utilização do cálcio pelo osso levando à hipercalcemia, supressão da produção do hormônio paratireoideiano, HCa e NC⁵¹.

A **síndrome paraneoplásica** é incomum na infância, embora possa causar NC. Existem também outras duas formas de hipercalcemia idiopática: a **síndrome de Williams** que é mais severa e uma forma mais suave conhecida como **hipercalcemia infantil idiopática**⁵².

A **intoxicação pela vitamina D** pode se associar à NC, apesar de esta entidade não ser tão comum atualmente⁵³. As manifestações clínicas mais comuns são fraqueza, cansaço, cefaléia, anorexia, náuseas, vômito, constipação e perda de peso devido à HCa, poliúria, polidipsia e noctúria devido à insuficiência renal e NC⁵³. Na intoxicação pela vitamina D, o tratamento consiste em hidratação endovenosa com solução salina acompanhada de diuréticos de alça, descontinuação da vitamina D e do cálcio, dietas restritas em cálcio e fósforo⁵⁴. Os glicocorticóides diminuem a absorção intestinal e a reabsorção óssea de cálcio, levando no mínimo uma semana para normalizar o cálcio sérico⁵³. Outros tratamentos para hiper-

calcemia incluem nitramicina e calcitonina, que inibem a função dos osteoclastos, fosfato sódico de celulose, que aumenta a excreção fecal de cálcio, fenitoína e glutemidina, que induzem enzimas microsossomais hepáticas a acelerar o metabolismo da vitamina D, e o etidronato, que inibe a reabsorção óssea⁵³.

NC NORMOCALCIÚRICA NORMOCALCÊMICA

A NC pode ocorrer na ausência de hipercalcemia ou HCa quando existe excesso de promotores ou redução de inibidores da litogênese. A **hiperoxalúria primária** é uma doença hereditária autossômica recessiva associada com o aumento da síntese e excreção de oxalato⁵⁵, levando à nefrolitíase severa e NC no primeiro ano de vida, podendo resultar em insuficiência renal terminal em pacientes jovens²⁹. A deposição sistêmica de oxalato de cálcio ocorre quando a retenção de oxalato causada pela diminuição da função renal é adicionada à superprodução deste, levando à miocardiopatia, osteodistrofia, lesões vasculares isquêmicas em extremidades, neuropatia periférica, lívado reticular, sinovite, calcinose subcutânea e retinopatia²⁹. Nos casos de hiperoxalúria primária os resultados dos transplantes renais têm sido insatisfatórios, sendo que o transplante combinado hepatorenal tem apresentado maiores sucessos^{29,56}.

A **doença de depósito de glicogênio tipo Ia** resulta da deficiência da atividade da glicose-6-fosfato no fígado, rim e intestino⁵⁷. A doença renal acomete 60% dos pacientes na fase adulta, sendo a proteinúria, pielonefrite e a NC as complicações mais comuns. Hiperuricemia é observada em alguns pacientes, podendo contribuir para a NC por mecanismo não muito bem estabelecido. As causas prováveis da hiperuricemia seriam a maior produção de inosina, precursora do ácido úrico, e também a redução de excreção de ácido úrico pela competição com o lactato em nível tubular. Seja qual for o mecanismo, a presença da hiperuricemia somada a infecções urinárias de repetição contribuem para a perda de função renal nestes pacientes, tornando o tratamento da hiperuricemia fundamental⁵⁷.

A NC pode ocorrer como parte de formas destrutivas de doença cortical renal como na **necrose cortical, síndrome hemoliticourêmica, rejeição de transplante renal, glomerulonefrite proliferativa** e, mais raramente, na **pielonefrite crônica** e em recém-nascidos com **insuficiência renal aguda** (IRA)⁵⁸⁻⁶². A NC também tem sido relatada em pacientes com **AIDS** secundariamente a infecções renais oportunistas por micobactérias e *Pneumocystis carinii*^{63,64}.

A **sarcoidose** pode se associar a microcalcificações glomerulares⁶⁵ provavelmente devido à hipercalcemia e excesso de vitamina D produzido no granuloma.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de NC é realizado por ultra-som (US) e raios X simples de abdome. O aspecto radiográfico sugere um "céu estrelado"⁶¹. O aparecimento de anéis ecogênicos nas periferias das pirâmides renais no US é uma manifestação inicial de NC que pode ser detectada na ausência de anormalidades bioquímicas ou alterações no raios X de abdome⁶⁶. Geralmente a NC apresenta uma distribuição medular das calcificações, sendo que a NC cortical é rara na infância^{3,67}, ocorrendo em poucas semanas após necrose cortical renal aguda⁶⁸. No entanto, relato de casos de calcificações corticais foram descritos em indivíduos saudáveis, sem distúrbios metabólicos ou outras evidências de doença renal⁶².

Pacientes com ATR-I, recém-nascidos de baixo peso ($\leq 1.500\text{g}$) em uso crônico de furosemda e pacientes com nefropatia por cistinose devem ser rotineiramente investigados^{1,5}. No entanto, nem todos os casos de focos hiperecogênicos medulares no ultra-som durante a infância são devidos à NC. O diagnóstico diferencial inclui IRA, pielonefrite, granuloma, fibrose e depósitos de urato³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS ND AND ROWE JC: Nephrocalcinosis. *Clin Perinatal* 19(1):179-195, 1992.
2. STEELE BT, PAES B, TOWELL ME, HUNTER DJ: Fetal renal failure associated with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 159:1200-1202, 1988.
3. KARLOWICZ, AND ADELMAN RD: Renal Calcification in the first year of life. *Pediatr Clin North Am* 42:1397-1413, 1995.
4. NORMAN ME, FELDMAN NI, COHN RM, ROTH KS, McCURDY DH.: Urinary citrate excretion in the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *J Pediatr* 92:394-400, 1978.
5. BENTUR L, ALON U, MANDEL H, PERY M, BERANT M: Familial distal renal tubular acidosis with neurosensory deafness: early nephrocalcinosis. *Am J Nephrol* 9:470-474, 1989.
6. WRONG OM, NORDEN ATW, FEEST TG: Dent's disease: A familial renal tubular syndrome with hypercalciuria, tubular proteinuria, rickets, nephrocalcinosis and eventual renal failure. *Q J Med* 77:1086-1087, 1990.
7. CHANG WN, CHENG YF: Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in Cerebrotendinous Xanthomatosis: report of three siblings. *Eur Neurol* 35:55-57, 1995.
8. WRONG OM, NORDEN AGW, FEEST TG: Dent's disease; a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. *Q J Med* 87:473-493, 1994.

9. LEMANN JJR, LITZOW JR, LENNON EJ: The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 45: 1608-1614, 1966.
10. LEMANN JJR, LITZOW JRI, LENNON EJ, KELLY OA: Studies of the mechanism by which chronic metabolic acidosis augments urinary calcium excretion in man. *J Clin Invest* 46: 1318-1328, 1967.
11. BRENNER RJ, SPRING DB, SEBASTIAN A, MCSHERRY EM, GENANT HK, PALUBINSKAS AJ, MORRIS JR RC: Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocalcinosis, and nephrolithiasis in various types of renal tubular acidosis. *N Engl J Med* 307:217-221, 1982.
12. LAMBIE AT, HARRIS PJ: *Kidney: A companion to medical studies*, 3rd, Oxford, Blackwell Science, 1995, pp 31.1 - 31.33.
13. GAHL WA, BASHAN N, TIETZE F, BERNARDINI I, SCHULMAN JD: Cystine transport is defective in isolated leukocyte lysosomes from patients with cystinosis. *Science* 217: 1263-1265, 1982.
14. THEODOROPOULOS DS, SHAWKER TH, HEINRICHS C, GAHL W: Medullary nephrocalcinosis in nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 9:412-418, 1995.
15. GAHL WA: Cystinosis coming of age. *Adv Pediatr* 33; 95-126, 1986.
16. MARKELLO TC, BEMARDINI IM, GAHL WA: Improved renal function in children with cystinosis treated with cytaeamine. *N Engl J Med* 328: 1157-1162, 1993.
17. PARIKH JR, NOLAN RL, BANNERJEE A AND GAULT MH: Acetazolamide-associated nephrocalcinosis in a transplant kidney. *Transplantation* 59: 1742-1743, 1995.
18. BARTTER FC, PRONOVE P, GILL JR, MAC CARDLE RC: Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypocalcemic alkalosis. *Am J Med* 33:811-814, 1962.
19. RESTREPODE DE ROVETTO C, WELCH TR, HUG G, CLARK KE, BERGSTROM W: Hypercalciuria with Batter's syndrome: Evidence for an abnormality of vitamin D metabolism. *J Pediatr* 115:397-404, 1989.
20. MATSUMOTO J, HAN BK, RESTREPO DE ROVETTO C, WELCH TR: Hypercalciuria Bartter's syndrome: Resolution of nephrocalcinosis with indomethacin. *AJR Am J Roentgenol* 152:1251-1253, 1989.
21. FOLEY LC, LUISIRI A, GRAVISS ER, CAMPBELL JB: Nephrocalcinosis: sonographic detection in Cushing syndrome. *AJR* 139:610-612, 1982.
22. RAUSCH HP, HANEFELD F, KAUFMANN HJ: Medullary nephrocalcinosis and pancreatic calcifications demonstrated by ultrasound and CT in infants after treatment with ACTH. *Radiology* 153:105-107, 1984.
23. FRASER D, SCRIVER CR: Familial forms of vitamin D-resistant rickets revisited. X-linked hypophosphatemia and autosomal recessive vitamin D dependency. *Am J Clin Nutr* 29:1315-1329, 1976.
24. BERNDT M, EHRICH JHH, LAZOVIC D, ZIMMERMANN J, HILLMANN G, KAYSER C, PROKOP M, SCHIRG E, SIERGET B, WOLFF G AND BRODEHL J: Clinical course of hypophosphatemic rickets in 23 adults. *Clin Nephrol* 45:33-41, 1996.
25. STICKLER GB, JOWSEY J, BIANCO JR AL: Possible detrimental effect of large doses of vitamin D in familial hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. *J Pediatr* 79:68-71, 1971.
26. GOODYEAR PR, KRONICK JB, JEQUIER S, READE TM, SCRIVER CR: Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. *J Pediatr* 111:700-704, 1987.
27. PAK CYC: Physicochemical basis for formation of renal stones of calcium phosphate origin: calculation of the degree of saturation of urine with respect to brushite. *J Clin Invest* 48:1914-1922, 1969.
28. REUSZ GS, LATTA K, HOYER PF, BYRD DJ, EHRICH JHH, BRODEHL J: Evidence suggesting hyperoxaluria as a cause of nephrocalcinosis in phosphate treated hypophosphatemic rickets. *Lancet* 335:1240-1243, 1990.
29. ALLEN AR, THOMPSON EM, WILLIAMS G, WATTS RWE AND PUSEY CD: Selective renal transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Am J Kidney Dis* 26:891-895, 1996.
30. FRYMOYER PA, SCHEINMAN SJ, DUNHAM PB, JONES DB, HUEBER P, SCHROEDER ET: X-linked recessive nephrolithiasis with renal failure. *N Engl J Med* 325:681-686, 1991.
31. WRIONG OM, NORDEN AGW, FEEST TG: Dent's disease: A familial renal tubular syndrome with hypercalciuria, tubular proteinuria, rickets, nephrocalcinosis and eventual renal failure (abstract). *Q J Med* 77:1086-1087, 1990.
32. ENIA G, ZOCALLI C, BOLINO A, ROMEO G: New X-linked hypophosphatemic rickets with hypercalciuria leading to progressive renal failure (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 7:757-758, 1992.
33. IGARASHI T, HAYAKAWA H, SHIGARA H, KAWATO H, YAN K, KAWAGUCHI H, YAMANAKA T, TSUCHIDA S, AKAGI K: Hypercalciuria and nephrocalcinosis in patients with idiopathic low-molecular-weight proteinuria in Japan: is the disease identical to Dent's Disease in United Kingdom? *Nephron* 69:242-247, 1995.
34. FURUSE A, HATTORI S, OKADA T: Analysis of prognosis, renal histopathological findings and the hereditary basis of 17 patients with familial idiopathic low-molecular-weight proteinuria based on questionnaire. *Nihon Shounika Gakkaishi* 96:2035-2042, 1992.
35. SCHEINMAN SJ: X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: Clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int* 53:3-17, 1998.
36. KATZ SM, KRUEGER LJ, FALKNER B: Microscopic nephrocalcinosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 319:263-266, 1988.
37. PRAGA M, VARA J, GONZÁLEZ-PARRA E, ANDRÉS A, ALAMO C, ARAQUE A, ORTIZ A, RODICIO JL: Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 47:1419-1425, 1995.
38. RODRIGUEZ-SORTANO J, VALLO A, GARCÍA-FUENTES M: Hypomagnesemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1:465-472, 1987.
39. ULMANN A, HADJ S, LACOUR B, BOURDEAU A, BADER C: Renal magnesium and phosphate wastage in a patient with hypercalciuria and nephrocalcinosis: Effect of oral phosphorus and magnesium supplements. *Nephron* 40:83-87, 1985.
40. HEARS M, IZAGUIRRE C, GARIN A, LORIS C: Hipomagnesemia-hipercalciuria con nefrocalcinosis y alteraciones oculares. *Nefrologia* 7:26-28, 1987.
41. HUFNAGLE KG, SHADID NK, DUNA P, KHAN SN, CACCARELLI A, PENN D, WILLIAMS P: Renal calcifications: A complication of long term furosemide therapy in pre-term infants. *Pediatrics* 70:360-363, 1982.
42. NOE HN, BRYANT JF, ROY III S, STAPLETON FB: Urolithiasis in pre-term neonates associated with furosemide therapy. *J Urol* 132:93-94, 1984.
43. ROBINSON CM, COX MA: The incidence of renal calcifications in low birth weight (LBW) infants on Lasix for bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Pediatr Res* 20:359A, 1986.
44. SWARTZ RD, WESLEY JR, SOMERMEYER MG, LAU K: Hyperoxaluria and renal insufficiency due to ascorbic acid administration during total parenteral nutrition. *Ann Intern Med* 100:530-531, 1984.
45. EZZEDEEN F, ADELMAN RD, AHLFORS CE: Renal calcification in preterm infants: pathophysiology and long-term sequelae. *J Pediatr* 113:532-539, 1988.
46. GOLDBLOOM RB, GILLIS DA, PRASAD M: Hereditary parathyroid hyperplasia: A surgical emergency of early infancy. *Pediatrics* 49:514-523, 1972.

47. LÄNGLE F, ABELA C, KOLLER-STRAMETZ J, MITTELBOCK M, BERGLER-KLEIN J, STEFENELLI T, WOLOSZCZUK W, NEERDELE B: Primary hyperparathyroidism and heart: cardiac abnormalities correlated to clinical and biochemical data. *World J Surg* 18:619-624, 1994.
48. JABBOUR N, CORVILAIN J, FUSS M, KINNAERT P AND GEETRUYDEN J: The natural history of renal stone disease after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surg Gynecol Obstet* 172:25-28, 1991.
49. MICHAEL AFJR, HONG R, WEST CD: Hypercalcemia in infancy associated with subcutaneous fat necrosis and calcification. *Am Dis Child* 104:59-60, 1962.
50. COOK JS, STONE MS, HANSEN JR: Hypercalcemia in association with subcutaneous fat necrosis of the newborn: Studies of calcium-regulating hormones. *Pediatrics* 90:93-96, 1992.
51. SEIKALY M, BROWNE R AND BAUM M: Nephrocalcinosis is associated with renal tubular acidosis in children with X-Linked Hypophosphatemia. *Pediatrics* 97:91-93, 1996.
52. LEBLANC A, CAILLAUD JM, HARTMANN O, KALIFA C, FLAMANT F, PATTE C, TOURNADE MF, LAMMERLE J: Hypercalcemia preferentially occurs in unusual forms of childhood non-Hodgkin's lymphoma, rhabdomyosarcoma, and Wills' tumor. *Cancer* 54:2132-2136, 1984.
53. ALLEN SH AND SHAH JH: Calcinosis and metastatic calcification due to vitamin D intoxication. *Horm Res* 37:68-77, 1992.
54. SHANE E: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism in: *Clinical manifestations and acute management of hypercalcemia states*, edited by Favus MJ, Kelsyville, American Society for Bone and Mineral Research, 1990, pp 107-108.
55. MORRIS MC, CHAMBERS TL, EVANS PWG, MALLESON PN, PINCOTT JR, ROSE GA.: Oxalosis in infancy. *Arch Dis Child* 57:224-228, 1982.
56. JAMIESON NV ON BEHALF OF THE EUROPEAN PH1 TRANSPLANTATION STUDY GROUP: The European Primary Hyperoxaluria Type 1 Transplant Registry report on the results of combined liver/kidney transplantation for primary oxaluria 1984-1994. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Suppl 8):33-37, 1995.
57. TALENTE GM, COLEMAN RA, ALTER C, BAKER I BROWN BI, CANNON RA, CHEN YT, CRIGLER JR JF, FERREIRA P, HAWORTH JC, HERMAN GE, ISSENMAN RM, KEATING JP, LINDER R, ROE TF, SENIOR B, WOLFSDORF JI: Glycogen Storage Disease in adults. *Ann Intern Med* 120:218-226, 1994.
58. CREMIN B, WIGGELINKHUIZEN J, BONNICI F: Nephrocalcinosis in children. *Br J Radiol* 55:413-418, 1982.
59. ARONS WL, CHRISTENSEN WR, SOSMAN MC: Nephrocalcinosis visible by X-ray associated with chronic glomerulonephritis. *Ann intern Med* 42:260-282, 1955.
60. HARRISON RB, VAUGHAN ED: Diffuse cortical calcification in rejected renal transplants. *Radiology* 126: 635-636, 1978.
61. EKENGREN XU: Renal cortical calcification in pyelonephritis. *Ann Radiol.* 16: 223-226, 1973.
62. HOFFBRAND BI, OPPENHEIMER SM, SACHS ML, WRONG OM: Nodular cortical nephrocalcinosis: a benign and hitherto undescribed form of renal calcification. *Nephron* 46:370-372, 1987.
63. BARGMAN JM, WAGNER C, CAMERON ROSS: Renal cortical nephrocalcinosis: a manifestation of extrapulmonary *Pneumocystis carinii* infection in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Kidney Dis* 17:712-715, 1991.
64. FALKOFF GE, RIGSBY CM, ROSENFELD AT: Partial, combined, cortical and medullary nephrocalcinosis: US and CT patterns in AIDS-associated MAI infection. *Radiology* 162:343-344, 1987.
65. TRILLO A, OROZCO R, JINDAL K: Glomerular calcinosis in sarcoidosis. *Arch Pathol Lab Med* 116:1221-1225, 1992.
66. AL-MURRANI B, COSGROVE DO, SVENSSON WE, BLASZCZYK M: Echogenic rings – an ultrasound sign of early nephrocalcinosis. *Clin Radiol* 44: 49-51, 1991.
67. WRONG OM, FEEST TG: *Advanced medicine: Nephrocalcinosis*. London, Pitman Medical, 1976, pp. 394-406.
68. LEONIDAS JC, BERDON WE, GRIBETZ D: Bilateral renal cortical necrosis in the newborn infant. roentgenographic diagnosis. *J Pediatr* 79:623-627, 1971.

OXALATO DIETÉTICO E LITÍASE RENAL

Lígia Araujo Martini
 José Luiz Nishiura
 Claudia de O.G. Mendonça
 Ita Pfeferman Heilberg



INTRODUÇÃO

O oxalato é um ácido orgânico presente em alguns alimentos, e em grande quantidade nos de origem vegetal. Diariamente são ingeridos de 80 a 100mg de oxalato e somente 10 a 20% são absorvidos em indivíduos normais. O oxalato é considerado um "antinutriente", uma vez que é um dos responsáveis pela redução na absorção de outros nutrientes, como a proteína e o cálcio¹.

O ácido oxálico é um ácido dicarboxílico, que representa um dos produtos finais do metabolismo do oxalato, cuja fórmula é $\text{HOOC} = \text{COOH} - 2\text{H}_2\text{O}$. A absorção gastrointestinal é feita por transporte ativo no intestino delgado e por difusão passiva ao longo de todo intestino delgado e cólon². Muita atenção tem sido dada ao oxalato não só por ser o constituinte mais abundante da formação de cálculos renais, mas também devido ao seu depósito em tecidos moles observado na hiperossalúria primária, insuficiência renal crônica e algumas doenças intestinais. Discretos aumentos na excreção urinária de oxalato, acima de 45mg/dia, já são considerados como "hiperossalúria leve" podendo representar risco de formação de cálculos de oxalato de cálcio³.

A hiperossalúria pode ser primária ou secundária. A primária caracteriza-se por um aumento da síntese de oxalato devido a distúrbios enzimáticos, ou à deficiência de piridoxina⁴. Na hiperossalúria primária, as cifras de oxalato urinário costumam ser mais elevadas, geralmente superiores a 100mg/dia⁵. A hiperossalúria secundária resulta de aumento do substrato, como é o caso da intoxicação por etilenoglicol e metoxiflurano, ou por

aumento de oferta de ácido ascórbico (vitamina C), precursor de oxalato. Outra causa de hiperossalúria secundária é a hiperabsorção intestinal. Condições que levam à hiperabsorção intestinal de oxalato incluem a hiperossalúria entérica (síndrome de má absorção de gorduras, ressecções intestinais, cirurgias de "bypass" ileal), dieta rica em oxalato ou ainda um desequilíbrio intraluminal entre cálcio e oxalato.

OXALATO DIETÉTICO

A restrição na ingestão de oxalato tem sido usada como orientação dietética para reduzir o risco de recorrência de cálculo de oxalato de cálcio. Entretanto, em indivíduos normais mantidos sob dieta habitual, aproximadamente 35mg do oxalato que aparecem na urina são compostos de 2mg da absorção intestinal, 13mg da produção endógena de ácido ascórbico^{4,6} e 20mg de outras vias de síntese endógena^{4,5}.

Adicionalmente, apesar de o oxalato urinário ser derivado predominantemente da síntese endógena, sua excreção pode ser afetada não somente pelo aumento da ingestão dietética de oxalato, como também pelo aumento da ingestão de proteína e redução da ingestão de cálcio^{2,7,8}.

A dieta rica em oxalato como causa de hiperossalúria secundária é rara, uma vez que, para que isto ocorra, os alimentos ricos em oxalato devem ser consumidos em grande quantidade para provocar um aumento significativo da excreção de oxalato⁵. Apenas alguns alimentos, como espinafre, ruibarbo, beterraba, noz, chocolate, chá, farelo de trigo e morango causam um signi-

ficante aumento na excreção de oxalato urinário². Portanto, o risco do aumento da excreção de oxalato urinário pelo excessivo consumo de oxalato dietético é maior apenas em indivíduos com uma alta taxa de absorção de oxalato, com ou sem doença intestinal evidente².

O conteúdo de oxalato em cada tipo de alimento pode variar, dependendo da espécie, do modo de cultivo, idade da planta e da estação do ano em que foi cultivada e colhida. Além disso, existem muitas variações com relação à metodologia utilizada na determinação da quantidade de oxalato nos alimentos^{5,9,10}, fazendo com que um mesmo alimento em diferentes tabelas nutricionais apresente quantidades de oxalato diferentes, como é o caso do ruibarbo, por exemplo, contendo de 260 a 879mg de oxalato em 100g^{2,11}, dependendo da tabela adotada. O oxalato pode estar presente nos alimentos como sais de sódio e potássio (oxalato solúvel) e como oxalato de cálcio, ou outras formas queladas (oxalato insolúvel). No caso do espinafre, por exemplo, 100g contêm 351mg de oxalato solúvel e 320mg de oxalato insolúvel. Da porção solúvel, 47% do oxalato são perdidos na água quando o espinafre é cozido, contra uma perda de apenas 10% do oxalato insolúvel². Outro fator importante com relação à quantidade de oxalato dos alimentos é a sua biodisponibilidade, que permanece pouco conhecida. Esta pode se reduzir devido à formação frequente de sais insolúveis de oxalato com o cálcio nos alimentos. A absorção do oxalato também depende do conteúdo de oxalato do alimento e de como este foi ingerido, se em jejum ou juntamente com outros alimentos⁵. A tabela 42.1 mostra a biodisponibilidade do oxalato após a ingestão de alguns alimentos. Apesar de alguns alimentos terem uma quantidade mais elevada de oxalato, como por exemplo o chá (1.400mg em 10g de pó), Brinkley et al.⁹ demonstraram que o oxalato do chá é pouco biodisponível devido ao fato de que o pó do chá ou suas folhas não são ingeridos. Quando o leite é adicionado ao chá, a

disponibilidade diminui de 0,08 para 0,03%. Com relação aos vegetais, a presença de fibras, de cálcio e de fitatos altera bastante a disponibilidade do oxalato. Assim, o oxalato de alimentos como o nabo (6g de oxalato em 100g de alimento) é mais absorvido que o oxalato de alimentos como o quiabo (132mg em 100g de alimento).

Não existe um estudo controlado demonstrando que a suplementação de ácido ascórbico causa formação de cálculos. Urivetzky et al.⁶ observaram que a cada 1.000mg de suplemento de ácido ascórbico, a excreção de oxalato aumenta de 6 a 13mg por dia. Alguns pacientes com nefrolitíase por oxalato de cálcio demonstraram um aumento significativo na excreção urinária de oxalato quando submetidos a uma ingestão de 2g de ácido ascórbico, mas não com 500mg EV². Por outro lado, Wandzilak et al.¹² demonstraram que existe conversão do ascorbato ao oxalato, quando o ascorbato é adicionado diretamente na urina de indivíduos normais, mas a elevada ingestão de ascorbato não causou um aumento no oxalato urinário, sugerindo que o ácido ascórbico pode sofrer uma oxidação não-enzimática a oxalato na urina. Assim, seria prudente que litíasicos com cálculos de oxalato de cálcio evitassem doses de vitamina C superiores a 500mg/dia^{4,10}.

O aumento na ingestão de cálcio reduz a excreção de oxalato, devido à menor disponibilidade de oxalato livre em nível intestinal para sua absorção^{2,7}. O incremento de 100mg de cálcio por dia reduz o oxalato urinário em 1,1 a 1,8mg por dia¹³. Por esta razão, deve-se ter cuidado com a restrição de cálcio nos pacientes com nefrolitíase, uma vez que este tipo de dieta pode elevar secundariamente a excreção renal de oxalato e aumentar o risco de formação de cálculos⁷.

O conhecimento da quantidade de oxalato nos alimentos é de fundamental importância para a elaboração de dietas com reduzidas quantidades de oxalato². A tabela 42.2 lista os alimentos ricos em oxalato. Por exemplo, ao contrário do que se imagina, o tomate é um alimento com re-

Tabela 42.1 – Conteúdo e biodisponibilidade de oxalato em alguns alimentos.

Alimentos	Conteúdo de oxalato (mg)	Incremento na excreção de oxalato (mg)	Biodisponibilidade (%)
Chá (5g/250ml água)	1.400	1,17	0,08
Chá com leite (5g/125ml água + 125ml leite)	1.402	0,44	0,03
Nabo (200g)	12	0,70	5,8
Quiabo (200g)	264	0,28	0,1
Amendoim (100g)	116	4,39	3,8
Amêndoa (100g)	131	3,63	2,8

Adaptado de Brinkley et al.³.

Tabela 42.2 – Conteúdo de ácido oxálico em 100g de alguns alimentos.

Alimento	Ácido oxálico (mg)	Alimento	Ácido oxálico (mg)
Salsinha	1.739	Amendoim torrado	192
Cebolinha	1.514	Couve-flor	154
Mandioca	1.289	Aspargo	133
Inhame	1.115	Chocolate amargo	124
Espinafre cru	992	Chocolate ao leite	119
Ruibarbo	879	Endívias	112
Semente de gergelim	825	Repolho	103
Espinafre cozido no vapor	767	All Bran [®]	94
Beterraba cozida	690	Quiabo	51
Beterraba folha	624	Cebola	51
Cenoura	511	Ervilha	51
Rabanete	491	Batata	51
Couve	460	Mandioquinha	41
Alho	368	Ovomaltine [®]	36
Couve de Bruxelas	368	Café solúvel	34
Alface	337	Pepino	21
Agrião	317	Abóbora	21
Batata doce	246	Morango fresco	10
Chicória	215	Tomate	2 a 5
Nabo	215	Corn Flakes [®]	6
Brócole	194	Laranja	6
Aipo/Salsão	194	Suco de tomate	5
Berinjela	194		

Adaptado de Massey et al.².

duzido teor de oxalato, 100g do alimento contém apenas 2mg de oxalato, podendo portanto ser ingerido por pacientes litíasicos, sem restrição¹⁴.

Apesar do conteúdo de ácido oxálico ser bastante elevado nas folhas do chá e no pó de café, a diluição e o tempo de infusão alteram consistentemente a quantidade de oxalato dessas bebidas. Em países como a Índia, onde grande quantidade de vegetais é consumida, a ingestão de oxalato pode variar de 80 a 2.000mg por dia¹⁵.

Alguns autores estudaram o efeito de vários alimentos ricos em oxalato em indivíduos sem cálculo renal, medindo o oxalato urinário após a ingestão dos mesmos, e observaram que a quantidade de oxalato absorvido da dieta não era proporcional à quantidade de oxalato dos alimentos^{5,8}.

Portanto, para detectar se a ingestão de oxalato pode estar contribuindo para a formação de cálculos, deve ser feito um levantamento qualitativo da dieta, que é específico para cada paciente, e para cada população estudada.

Em nosso meio, Martini et al.¹⁴ verificaram que indivíduos litíasicos e normais não apresentam um consumo exagerado de alimentos ricos em oxalato, uma vez que a maioria destes alimentos não faz parte do hábito alimentar dos brasileiros.

CONCLUSÃO

Em resumo, a recomendação genérica para reduzir o risco de recorrência de cálculos de oxalato de cálcio é evitar o consumo exagerado de alimentos muito ricos em oxalato, como o espinafre, a beterraba e o ruibarbo. Como os pacientes litíasicos normalmente são instruídos a ingerir uma elevada quantidade de líquidos (no mínimo de dois litros ao dia), deve-se recomendar a ingestão de água, sucos naturais e chás de frutas ou ervas (camomila, erva doce, erva cidreira etc.) ao invés do café, chá mate e chá preto, que contém um maior teor de oxalato. No caso de pacientes com hiperoxalúria evidente, a restrição de oxalato passa a ser mais rigorosa¹⁶.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ODUMODU CU: Antinutrients content of some locally available legumes and cereals in Nigeria. *Trop Geogr Med* 44:260-263, 1992.
2. MASSEY LK, SMITH HR, SUTTON RAL: Effect of dietary oxalate and calcium on urinary oxalate and risk of formation of calcium oxalate kidney stones. *J Am Diet Assoc* 93:901-906, 1993.
3. BORSATTI A: Calcium oxalate nephrolithiasis: defective oxalate transport. *Kidney Int* 39:1283-1298, 1991.

4. PAK CYC: Hyperoxaluric calcium nephrolithiasis, in: *Urolithiasis - A medical and Surgical Reference*, edited by Resnick MI, Pak CYC, Philadelphia, WB Saunders, 1990, pp 65-77.
5. NISHIURA JL, HEILBERG IP, SCHOR N: Hiperoxalúria, in: *Calculose Renal: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento*, edited by Schor N, Heilberg IP, São Paulo, Sarvier, 1995, pp 62-69.
6. URIVETZKY M, KESSARIS D, SMITH AD: Ascorbic Acid overdosing: a risk factor for calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 147:1215-1218, 1992.
7. CURHAN GC, WILLET WC, RIMM EB, STAMPFER MJ: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 328:833-838, 1993.
8. MARANGELLA M, FRUTTERO B, BRUNO M, LINARI F: Hyperoxaluria in idiopathic calcium stone disease: further evidence of intestinal hyperabsorption of oxalate. *Clin Sci* 63:381-385, 1982.
9. BRINKLEY LJ, GREGORY J, PAK CYC: A further study of oxalate bioavailability in foods. *J Urol* 144:94-96, 1990.
10. PAK CYC: General guidelines in medical evaluation, in: *Urolithiasis - A medical and Surgical Reference*, edited by Resnick MI, Pak CYC, Philadelphia, WB Saunders, 1990, pp 153-172.
11. KASIDAS GP, ROSE GA: Oxalate content of some common foods: determination by an enzymatic method. *J Hum Nutr* 34:255-266, 1980.
12. WANDZILAK TR, D'ANDRE SD, DAVIS PA, WILLIAMS HE: Effect of high dose vitamin C on urinary oxalate levels. *J Urol* 151:834-837, 1994.
13. LEMANN Jr J: Composition of the diet and calcium kidney stones. *N Engl J Med* 328:880-881, 1993.
14. MARTINI LA, HEILBERG IP, SCHOR N: Tratamento dietético, in: *Calculose Renal: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento*, edited by Schor N, Heilberg IP, São Paulo, Sarvier, 1995, pp 213-219.
15. MENON M, MAHLE CJ: Oxalate metabolism and renal calculi. *J Urol* 127:148-151, 1982.
16. MARTINI LA, HEILBERG IP, SCHOR N: Papel dos fatores dietéticos na litogênese, in: *Calculose Renal: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento*, edited by Schor N, Heilberg IP, São Paulo, Sarvier, 1995, pp 31-36.

ATUALIZAÇÃO EM PATOGENIA E TRATAMENTO DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

José Luiz Nishiura
Nestor Schor
Ita Pfeferman Heilberg



INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU), caracteriza-se pela presença de microrganismos invadindo qualquer parte desta estrutura¹ e está entre as condições clínicas mais comuns encontradas na prática médica. Cerca de 40 a 50% das mulheres apresentam pelo menos um episódio de ITU durante a vida^{2,3}. Estima-se que 7 milhões de episódios de cistite aguda ocorrem anualmente nos E.U.A com um custo superior a US\$ 1 bilhão⁴.

As ITUs podem manifestar-se em qualquer idade, sendo no entanto mais prevalentes em crianças até os seis anos de idade, mulheres jovens com vida sexual ativa e idosos com mais de 60 anos de idade⁵. Na infância a ITU é mais comum no sexo feminino, na proporção de 4 até 20:1, exceto no primeiro ano de vida quando é mais freqüente no sexo masculino⁶. Sua prevalência aumenta substancialmente com a idade avançada, tanto em homens quanto em mulheres, alcançando cerca de 50% para ambos os sexos em pacientes debilitados e/ou hospitalizados⁷.

As ITUs podem ser classificadas em complicadas ou não-complicadas, dependendo da presença ou não de doenças subjacentes.

Considera-se a ITU como não-complicada quando a infecção está restrita à bexiga ou rim, ocorrendo em um paciente normal, sem evidência de anormalidades estruturais ou funcionais do trato urinário. Define-se como ITU complicada quando uma ou mais das seguintes condições associadas estão presentes: litíase urinária, obstrução, anormalidades anatômicas, doença cística renal, bexiga neurogênica, insuficiência renal ou

corpo estranho⁸. As ITUs são ainda classificadas em cistites, pielonefrites e bacteriúria assintomática (urocultura positiva na ausência de sintomas).

ETIOPATOGENIA

As ITUs são geralmente causadas por bactérias gram-negativas originárias da flora intestinal, sendo a *Escherichia coli* o agente mais freqüente. Outros germes gram-negativos responsáveis por ITU são: *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Pseudomonas* sp., *Serratia marcescences*. Germes gram-positivos como *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* e *saprophyticus* também podem causar ITU. Em especial o *Staphylococcus saprophyticus* tem-se constituído na segunda causa mais comum de ITU nos EUA, depois da *Escherichia coli*⁹.

Germes menos freqüentes, como a *Chlamydia trachomatis* e o *Ureaplasma urealyticum*, podem ocasionar síndrome uretral ou síndrome piúria-disúria, que se caracteriza por disúria e piúria recorrentes e geralmente após relação sexual recente (12 a 48h), com urocultura estéril¹.

A *Escherichia coli* é o agente causal mais freqüente nas ITU não-complicadas¹⁰. As outras bactérias estão presentes geralmente em pacientes com outros fatores predisponentes e com infecções cruzadas hospitalares¹¹. Pacientes com distúrbios urodinâmicos e em uso de cateter de longa duração, freqüentemente têm infecções polimicrobianas¹². Pacientes tratados previamente com antibióticos que apresentam urina estéril e sintomas clínicos podem apresentar infecções por fungos ou *Chlamydia*⁸.

As ITUs dependem basicamente da virulência microbiana e de fatores predisponentes do hospedeiro. Sabe-se que cepas de *Escherichia coli* possuem um modelo genotípico único de atributos de virulência, incluindo sorotipos O, antígenos K, tipos específicos de adesinas e a habilidade de produzir hemolisinas¹³.

ANTIGENICIDADE

As estruturas antigênicas das bactérias induzem a produção de anticorpos específicos que podem ser usados para a classificação sorológica e a identificação de estruturas que podem estar associadas com a invasão e a virulência.

Na tipagem sorológica da *Escherichia coli*, podem ser identificados 150 tipos de antígenos O na parede celular, 50 antígenos capsulares (K) e 50 antígenos flagelares (H). Na prática, a classificação sorológica tem sido restrita ao antígeno O, constituído de polissacarídes complexos, já que este antígeno é o que mais se relaciona à virulência. Entretanto, o achado de cepas do mesmo grupo O não significa necessariamente que sejam as mesmas, uma vez que as cepas podem diferir nos antígenos H e K. Os tipos O mais freqüentes em ITU são 1,2,4,6,7,25,50 e 75, mas qualquer sorotipo pode produzir infecção¹⁴.

Os antígenos capsulares K estão relacionados à resistência à fagocitose e induzem baixa produção de anticorpos devido à semelhança da sua estrutura com os gangliosídeos do sistema nervoso central, fazendo com que o organismo os reconheça como estruturas próprias⁶.

ADESINAS BACTERIANAS

A habilidade da bactéria de aderir-se às células uroepiteliais do organismo hospedeiro é de fundamental importância na origem e progressão da infecção. Os microrganismos aderentes resistem à eliminação pelo fluxo urinário e colonizam as células uroepiteliais, resultando na invasão e destruição celulares antes que uma específica reação imune ocorra⁸.

A habilidade microbiana de citoaderência é mediada pelas chamadas fímbrias ou pili, que consistem em subunidades peptídicas (fimbriínas), que diferem em peso molecular e especificidade sorológica e são detectáveis por microscopia eletrônica e testes sorológicos⁸, sendo importantes para a virulência da *E.coli* no trato urinário. Cada bactéria pode carregar de 10 a 200 fímbrias revestidas por adesina na ponta, destinadas a sondar as superfícies epiteliais para seus receptores correspondentes. Entretanto, várias espécies bacterianas aderem às células mesmo na ausência das fímbrias¹⁵.

As cepas uropatogênicas da *Escherichia coli* podem expressar uma variedade de tipos de fímbrias, como os tipos 1 (manose-sensível), 2 ou P (manose-resistentes), Dr e S.¹⁶ As fímbrias do tipo 1 induzem um processo inflamatório e causam aglutinação dos eritrócitos de cobaias, que é inibida pela presença de manose, razão pela qual são denominados de fímbrias manose-sensíveis. As fímbrias P ligam-se especificamente aos antígenos do grupo sanguíneo P presentes nos eritrócitos e células uroepiteliais humanas, elevando a virulência das cepas uropatogênicas através de uma aderência mais específica. A aglutinação de eritrócitos humanos pelas P-fímbrias resiste à manose (manose-resistentes). Tais fímbrias são compostas de uma haste rígida protéica chamada fimbriína, conectada a uma extremidade flexível protéica, a adesina de ligação ao receptor, que medeia a aderência a receptores específicos do hospedeiro (esfingoglicolípides), que, por sua vez, facilitam a colonização dos patógenos¹⁷. São capazes de estimular a produção de citocinas, IL6 e IL8, *in vitro* e *in vivo*. As fímbrias P são encontradas em aproximadamente 90% das cepas causadoras de pielonefrite aguda mas em poucas cepas (20%) que causam bacteriúria assintomática.

RECEPTORES EPITELIAIS E GRUPOS SANGÜÍNEOS

Os receptores para os uropatógenos e os antígenos de grupos sanguíneos são resíduos de carboidratos encontrados nos eritrócitos, na superfície das células uroepiteliais e nas secreções mucosas, na forma de glicolípideos ou glicoproteínas.

A aderência bacteriana às superfícies mucosas pode ser influenciada pelos antígenos dos grupos sanguíneos nas células epiteliais. No trato genitourinário, a presença desses antígenos pode afetar a colonização bacteriana da mucosa vaginal e a suscetibilidade à ITU¹⁸.

Determinados fenótipos de grupos sanguíneos têm sido implicados na maior suscetibilidade à ITU e aos mecanismos de aderência bacteriana ao uroepitélio¹⁹.

O termo secretor refere-se aos indivíduos que têm a capacidade de secretar antígenos A, B e H na saliva, expressam os antígenos Le^b e Le^y e têm eritrócitos Le(a-b+). Os indivíduos não-secretadores não secretam antígenos A, B ou H na saliva, expressam antígenos Le^a e Le^x e têm eritrócitos Le(a+b-). Indivíduos com o fenótipo recessivo Le(a-b-) podem ser classificados tanto como secretadores como não-secretadores, dependendo da secreção dos antígenos A,B ou H na saliva.

FATORES PREDISPONENTES

RELAÇÃO SEXUAL

Durante o coito, pelo efeito mecânico, propicia-se a contaminação da região periuretral por germes do trato gastrointestinal²⁷, que podem ascender à bexiga e colonizá-la. Observa-se uma elevação no risco de ITU após o início da atividade sexual²⁸. Estudos têm observado que mulheres com ITU sintomáticas tiveram relações sexuais nas 24 a 48 horas anteriores²⁹. A micção após as relações exerce efeito protetor embora nem todos os estudos tenham demonstrado redução do risco de infecção².

A prática do sexo anal aumenta a incidência de cistite em homens pelo aumento da exposição às enterobactérias³⁰ e, nas mulheres, somente se a penetração ocorrer após intercurso anal, sem a devida higiene²⁷.

MÉTODOS CONTRACEPTIVOS

O uso de diafragma com espermicida eleva a suscetibilidade à ITU³¹. Estudos *in vitro* demonstraram que os lactobacilos são mais suscetíveis ao espermicida nonoxynol 9 do que os uropatógenos, deixando de exercer seu papel protetor. O diafragma, propiciando a permanência do espermicida por um longo período na vagina, provavelmente intensifica este efeito. Além da permanência do espermicida, Fihn et al. também observaram que o uso de diafragma pode obstruir parcialmente a uretra, dificultando o esvaziamento completo da bexiga³². Recentemente tem-se observado que o uso de preservativos contendo espermicida também pode elevar a ocorrência de ITU²⁹.

ANORMALIDADES NO TRATO URINÁRIO

Obstrução e distúrbios no esvaziamento vesical promovem estase e facilitam a infecção. A presença de cálculos renais pode resultar em processo obstrutivo parcial ou total, com conseqüente estase urinária que, associados ao processo inflamatório do urotélio, podem predispor à proliferação de bactérias e ITU, uma situação que é potencializada por distúrbios metabólicos subjacentes³³.

O refluxo vesicoureteral (RVU) resulta de um mecanismo de válvula vesicoureteral incompetente, propiciando ITUs recorrentes, pielonefrites e insuficiência renal. A incidência de RVU nos pacientes avaliados por causa de ITU é de 5 a 73%³⁴.

TRANSPLANTE RENAL

Em 30 a 50% dos transplantados renais observou-se ITU devida a causas anatômicas e imunológi-

Estudos iniciais demonstraram uma associação entre estado secretor e suscetibilidade a ITU. Mulheres com fenótipos não-secretor Le(a+b-) e recessivo Le(a-b-) são mais suscetíveis a ITUs recorrentes do que mulheres com fenótipo secretor Le(a-b+)^{20,21} apesar de alguns autores não terem observado tal associação. Nos assintomáticos e nos pacientes com cistite, a relação entre secretores e não-secretores foi a mesma da população normal¹³.

O grupo sanguíneo P é caracterizado pela presença do dissacarídeo alfa-D-Galp[1-4]-beta-D-Galp²², que é reconhecido pelas P-fimbrias da *E.coli*. Indivíduos com o fenótipo P₁ têm os antígenos P₁, P e p^k nas suas células, enquanto que aqueles com fenótipo P₂ possuem somente os antígenos P e p^k. No entanto, a incidência do fenótipo P₁ nos pacientes é bastante controversa na literatura. A incidência do fenótipo P₁ varia de 15% a 80% nos pacientes com cistite, enquanto, naqueles com pielonefrite recorrente, varia de 82 a 94% e, nos pacientes com bacteriúria assintomática, é de 58%¹³.

Segundo Navas²³, a colonização bacteriana não parece estar diretamente relacionada à expressão de antígenos A, B e H na mucosa vaginal e portanto ao grupo ABO. Entretanto, alterações no padrão e na quantidade de expressão dos antígenos dos grupos sanguíneos que podem ocorrer com o tempo em um mesmo indivíduo podem modificar a receptividade bacteriana pelas células vaginais e mucosas e, assim, influenciar a suscetibilidade à ITU.

HEMOLISINAS

As hemolisinas são toxinas que causam a destruição do uroepitélio, facilitando a invasão bacteriana. São importantes na patogenicidade de microrganismos pela predisposição à invasão tissular. Bioquimicamente, as hemolisinas são porinas que produzem poros na membrana celular com liberação de ATP resultando em morte celular²⁴.

A combinação de hemolisinas e P-fimbrias representa fatores de virulência que agem conjuntamente para promover lesão celular epitelial e permitir a penetração das bactérias nas camadas tissulares mais profundas²⁵. A presença de hemolisina e de polissacarídes do antígeno O resulta numa reação inflamatória no trato urogenital com eritrocitólise, depleção de leucotrienos e atração de leucócitos²⁶.

A sobrevivência de cepas de bactérias uropatógenas em um organismo hospedeiro é também facilitada pela resistência sérica e pela produção de hidroxamato.

cas^{35,36}. O refluxo vesicoureteral de urina infectada em rins transplantados freqüentemente causa pielonefrite^{35,37} com bacteremia e pode desencadear rejeição aguda³⁸.

CATETERES URINÁRIOS

Os cateteres urinários de demora são responsáveis por 40 a 75% de todas as infecções urinárias adquiridas nos hospitais, uma causa dominante de bacteremia por gram-negativos³⁸.

SENILIDADE

Bacteriúria ocorre comumente em pacientes idosos debilitados, provavelmente relacionada a má higiene perineal, esvaziamento vesical incompleto, hospitalização e necessidade de cateterização mais freqüente³⁸.

DIABETES MELLITUS

A prevalência de bacteriúria é elevada em pacientes diabéticos³⁹, predispondo a pielonefrites, necrose papilar, septicemia e abscessos renais. Elevação da concentração urinária de glicose, defeitos na função dos leucócitos, obesidade, vulvovaginites e neuropatia vesical podem ser as causas das infecções do trato urinário nestes pacientes³⁸.

AIDS

O envolvimento renal pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou pela síndrome da imunodeficiência adquirida (nefropatia da AIDS) tem sido bem caracterizado, assim como o comprometimento do trato urinário por organismos oportunistas, tais como citomegalovírus, *Cryptococcus*, tuberculose e micobactéria atípica, mas a prevalência e a incidência de ITUs por bactérias nos pacientes com AIDS não são totalmente conhecidas¹⁵. No entanto, tem sido observado que as ITUs são mais comuns em pacientes com infecção pelo HIV avançada quando comparados com infecção recente⁴⁰, provavelmente devido ao grau de comprometimento imune, à desnutrição e enfraquecimento presentes neste estágio da doença⁴¹.

OUTROS FATORES

Masturbação, sexo oral, tipo de roupa, ingestão hídrica ou medidas de higiene têm sido sugeridos como fatores predisponentes, porém sem comprovação científica²⁷.

Algumas pacientes relatam associação de "friagem" no períneo com ITU. Baerheim et al. observaram que a mudança abrupta de tempera-

tura em alguma região do corpo, por exemplo imersão do braço em água fria, propicia a ITU devido ao refluxo uretrovesical decorrente da contração seguida de relaxamento involuntário da bexiga e da uretra⁴².

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico da ITU é bastante característico com os pacientes apresentando, na maioria das vezes, desconforto urinário caracterizado por disúria, polaciúria ou urgência, odor forte na urina e dor na região suprapúbica. Outros sintomas inespecíficos podem ocorrer, principalmente nos pacientes idosos, tais como: mal-estar inespecífico, cansaço, calafrios. Nas crianças, observa-se déficit no ganho de peso, inapetência, febre de origem desconhecida, anorexia, vômitos e diarreia.

A ITU alta caracteriza-se, além dos sintomas acima, por mal-estar geral, febre, dor lombar com punho percussão positiva e eventualmente septicemia.

ITU RECORRENTE

A alteração na resistência de pacientes com infecções recorrentes pode ser devida à colonização inicial do trato urinário e à resposta imune. O intestino grosso e o intróito vaginal servem como reservatório para a *E. coli* uropatogênica. A bactéria coloniza o intestino grosso e difunde-se para as regiões vaginais e periuretrais e então ascende ao trato urinário⁴³.

Stamey e Sexton demonstraram que mulheres propensas a ITU portam *Enterobacteriaceae* na região vaginal e que as células epiteliais dessas mulheres têm significativamente mais receptores para bactérias uropatogênicas do que as células epiteliais de controles normais⁴⁴.

Cerca de 20% das mulheres⁴⁵ com um episódio inicial de ITU têm infecções recorrentes (geralmente ≥ 3 episódios sintomáticos por ano) que podem ser recidivas ou reinfecções. A recidiva é a persistência da infecção causada pelo patógeno inicial, geralmente após duas semanas do término do tratamento. Em mulheres com recidiva deve-se pesquisar uma origem oculta de infecção ou uma anormalidade urológica. Recidivas em homens sugerem um comprometimento prostático ou um foco no trato urinário superior.

A reinfecção refere-se a ITUs conseqüentes a diferentes cepas ou espécies da infecção inicial geralmente após duas semanas do término do tratamento. Raramente observa-se anormalidades anatômicas ou funcionais do trato urinário².

DIAGNÓSTICO

SEDIMENTO URINÁRIO

O exame de urina tipo 1 pode contribuir para o diagnóstico de ITU através da quantificação de leucócitos e eritrócitos. Contagens acima de 10.000 leucócitos/ml são sugestivas de infecção.

A presença de hematúria é freqüente mas não específica, já que é comum a uma grande variedade de doenças urológicas. Um exame de urina tipo 1 sem alterações não exclui a possibilidade de se encontrar uma bacteriúria significante⁴⁶.

UROCULTURA

Para o diagnóstico de ITU, é importante que a urina para a urocultura seja coletada com assepsia, de jato médio, antes que a terapia antibiótica seja iniciada, o que por vezes se torna difícil frente à intensidade dos sintomas.

Classicamente, o diagnóstico de ITU é feito com base no número de unidades formadoras de colônias bacterianas por ml de urina⁴⁷, que devem exceder 10⁵/ml. Entretanto, mais recentemente tem se dado importância aos sintomas clínicos associados a menores contagens bacterianas. No caso de ITU por *Staphylococcus saprophyticus*, 100 colônias por ml já seriam indicativos de infecção⁴⁸ na vigência de sintomatologia. Para homens sintomáticos, este número deve ser de 1.000 colônias por ml²⁷, enquanto para pacientes com cateter urinário, 100 colônias já indicam presença de infecção.

Embora os sintomas da ITU possam desaparecer após poucos dias do início da terapia antimicrobiana, a cura só pode ser demonstrada por cultura de urina coletada de três a cinco dias após o término do uso do antibiótico⁴⁶.

IMAGEM

A investigação radiológica é importante para afastar fatores associados. Os raios X simples de abdome podem mostrar litíase renal ou calcificações devidas a tuberculose ou a acidose tubular renal.

A urografia excretora é indicada quando ocorrem infecções recorrentes, permanência de sintomas apesar de adequado tratamento, hematúria franca, hematúria microscópica persistente, primeira ITU em homens, pielonefrite aguda em pacientes com doença sistêmica subjacente que eleva o risco de complicações, quando o patógeno é raro ou quando a febre persistir além de 48 horas após o início do tratamento antibiótico.

O ultra-som é particularmente útil na detecção de hidronefrose e abscessos renais, ou quando a urografia excretora é contra-indicada devido

à insuficiência renal. Além disso, o ultra-som pode detectar patologia pélvica³⁸.

Anormalidades radiológicas são raramente encontradas em mulheres pré-menopausa quando em sua história clínica não existam indícios predisponentes de infecção.

Perrone et al.⁴⁹ sugerem que toda criança com história prévia de ITU comprovada deve ser submetida a investigação por imagem, uma vez que é elevada a freqüência de alterações anatômicas encontradas em crianças, especialmente em meninos, após o primeiro surto de ITU, particularmente o refluxo vesicoureteral (vide tabela 43.1).

Tabela 43.1 – Investigação por imagem após o primeiro surto de ITU em crianças, de acordo com a idade.

Crianças < 2 anos

UCM +

UGE e/ou mapeamento renal (DMSA/DTPA)

Crianças 2-7 anos

UCM normal: ⇒ US

UCM alterada: ⇒ UGE e/ou mapeamento renal (DMSA/DTPA)

Crianças > 7 anos

US normal: ⇒ não proceder investigação

US alterada: ⇒ UGE e/ou mapeamento renal (DMSA/DTPA)

UCM = uretrocistografia miccional; UGE = urografia excretora; DMSA = ácido dimercaptossuccínico; DTPA = ácido dietilenotriaminopentacético; US = ultra-som.

Adaptado de Perrone et al.⁴⁹

TRATAMENTO

O tratamento da ITU compreende três possíveis regimes: 1. terapia de curta duração (dose única ou até 3 dias); 2. terapia convencional (7 a 14 dias); e 3. terapia prolongada (4 a 6 semanas)⁵⁰.

CISTITES

O tratamento das cistites através de dose única pode ser realizado, embora propicie menor erradicação dos uropatógenos dos reservatórios vaginais e fecais, resultando em maior recorrência³⁸. Isto ocorre principalmente com a amoxicilina e as cefalosporinas orais, que são rapidamente excretadas, razão pela qual são ineficazes em ITU alta. As fluoroquinolonas são igualmente ineficazes em dose única. Os melhores resultados com dose única têm sido obtidos com sulfametoxazol-trimetoprima (SMZ + TMP)²⁹.

Segundo Willkie et al., a dose única é eficaz em casos de *Escherichia coli* e *Staphylococcus saprophyticus*, mas *Proteus mirabilis* e *Enterococcus faecalis* têm uma taxa de cura de apenas 46%³⁸.

A dose única pode ainda ser indicada naquelas pacientes com idade inferior a 40 anos, com poucos parceiros sexuais, sem ITU nos últimos seis meses, que não fazem uso de diafragma. Nessas condições, obtém-se 90% de cura, diferenciando-se das pacientes com mais de 40 anos, cujo índice é de apenas 46%⁵¹.

As cistites têm sido tratadas, tradicionalmente, durante 7 a 10 dias. No entanto, considerando que a cistite acomete apenas superficialmente a mucosa, diversos trabalhos tem preconizado o tratamento de 3 dias⁵² que apresenta uma eficácia comparável ao tratamento convencional de 7 dias, além de menores efeitos colaterais, com uma boa aderência ao tratamento e baixo custo⁵³. Conforme já comentado, este esquema posológico não é tão eficaz com a nitrofurantoína, com amoxicilina e cefadroxil devido à resistência dos 2 primeiros em 15 a 30% dos casos. No caso da associação SMZ+TMP, a resistência chega a 15%, enquanto com as fluoroquinolonas, a resistência não ultrapassa 5%.

As mulheres de 18 a 65 anos de idade com manifestações de ITUs não-complicadas podem ser inicialmente tratadas com o esquema de 3 dias de duração com sulfametoxazol-trimetoprima ou trimetoprima somente, se a piúria for detectada no exame de urina simples⁵⁴. No entanto, devido à elevação na resistência a sulfametoxazol-trimetoprima, pode-se optar empiricamente por um tratamento alternativo com a nitrofurantoína (durante 7 dias), quinolona ou cefalosporina de terceira geração.

PIELONEFRITES

Para pacientes com pielonefrite aguda, recomenda-se tratamento por 10 a 14 dias. O antibiótico pode ser prescrito por via oral para o paciente ambulatorial, ou via parenteral se o paciente requer hospitalização devido ao quadro clínico mais grave. Para alguns pacientes pode ser indicado um tratamento inicial, em dose única, parenteral, com ceftriaxone, por exemplo, e continuando com antibioticoterapia via oral, observando-se uma melhora dos sintomas e sinais após 48 a 72 horas do início da terapia parenteral⁵⁵.

As quinolonas orais têm sido amplamente utilizadas devido principalmente à poderosa atividade contra os patógenos gram-negativos e excelente penetração tecidual.

Tradicionalmente utiliza-se a associação ampicilina e aminoglicosídeo (gentamicina ou tobramicina) na terapia parenteral utilizada nos casos mais graves e com paciente internado, devido à cobertura da maioria dos microrganismos gram-

negativos, estreptococos e enterococos. O antibiótico utilizado deve ser mantido até o paciente manter-se afebril por 48 horas, quando o esquema deve ser complementado até 10 a 14 dias⁵⁷.

Tem sido observado um grupo de microrganismos – *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia* e *Morganella* – conhecidos como organismos “ESCAPPM”, que produzem uma cefalosporinase codificada cromossomicamente. Após uma exposição inicial aos antibióticos betalactâmicos, esses microrganismos podem secretar grandes quantidades dessa enzima no espaço periplasmático, levando a uma inativação do antibiótico. Um outro grupo de bacilos gram-negativos com um grande espectro betalactamase podem ser resistentes não somente às penicilinas e cefalosporinas de terceira geração, mas também à gentamicina, ciprofloxacina, sulfametoxazol-trimetoprima e amoxicilina-clavulانات. Deste modo, a terapia sistêmica para esses microrganismos requer o uso de imipenem ou meropenem, antibióticos que não são suscetíveis à betalactamase⁵⁶.

ITU COMPLICADA

Nas ITUs complicadas, os microrganismos demonstram uma alta prevalência de resistência aos antibióticos, razão pela qual o tratamento deve se estender obrigatoriamente por 7 a 14 dias. O sucesso do tratamento dependerá da possibilidade de correção da anormalidade de base⁵⁸.

ITU NA GRAVIDEZ

Acima de 25% das pacientes grávidas com bacteriúria desenvolverão ITU sintomática ou pielonefrite aguda se não tratadas. A persistência da bacteriúria é associada com prematuridade e elevada mortalidade perinatal. O tratamento recomendado é de 7 a 14 dias com antibióticos como sulfonamida, ampicilina, amoxicilina ou cefalexina. A sulfonamida deve ser evitada no final da gravidez devido o risco de kernicterus³⁸.

ITU NO IDOSO

No tratamento dos idosos, deve-se observar que este grupo de pacientes é mais propenso aos efeitos tóxicos das drogas, além de ser mais sujeito às interações medicamentosas, indicando a necessidade de redução das doses de antibióticos nessa faixa etária.

A bacteriúria assintomática é freqüente na população idosa⁵⁹. No entanto, essa situação não é indicação para tratamento⁶⁰, exceto antes de procedimentos geniturinários invasivos⁷.

Pacientes fazendo uso de furosemide ou cefalosporinas ou aqueles com insuficiência renal ou com depleção de volume têm maior risco de nefrotoxicidade causada pelos aminoglicosídeos. SMZ + TMP eleva o efeito anticoagulante do warfarin e acentua o efeito hipoglicemiante das sulfoniluréias.

As alterações hormonais nas mulheres associadas com a senilidade e a menopausa podem contribuir para o desenvolvimento de alterações urinárias como incontinência urinária e infecções do trato urinário. A terapia de reposição hormonal tem sido utilizada com sucesso no tratamento de ambas alterações em mulheres menopausadas⁶¹. Raz e Stamm observaram que a incidência de ITU diminuiu significativamente em mulheres

submetidas à aplicação intravaginal de creme de estriol⁶² quando comparadas com grupo placebo. O tratamento com estrógenos restaura a mucosa atrófica, diminui o pH vaginal e propicia a elevação dos lactobacilos vaginais⁷. Os esquemas de tratamento para idosos são apresentados nas tabelas 43.2 e 43.3.

ITU NA INFÂNCIA

Em crianças com ITU, o uso de antibioticoterapia deverá ocorrer o mais breve possível. De modo geral, a via oral é eficiente, exceto nos casos em que haja septicemia, vômitos etc., quando a via de administração mais indicada será a via parenteral⁴⁹.

Tabela 43.2 – Terapêutica para ITU não-complicada em pacientes idosos.

Antibiótico	Dose recomendada (3 a 7 dias)	Precauções e riscos
SMZ+TMP	800 + 160mg 12/12h	Pode induzir anemia; utilizar com cuidado em IRC; reações alérgicas são comuns
Nitrofurantoína	50 a 100mg 6/6h 100mg 12/12h	Evitar em IRC; pouca penetração tecidual, a forma macrocristalina melhora a tolerância gastrointestinal
Cefalexina	250mg 6/6h	Geralmente bem tolerada, mas não é específica para ITU
Amoxicilina	250mg 8/8h	A resistência é comum; reações alérgicas comuns
Fluoroquinolonas:		Indisposição gástrica pode ocorrer em pacientes idosos
– Ciprofloxacina	250mg 12/12h	
– Norfloxacin	400mg 12/12h	
– Ofloxacina	200mg 12/12h	
– Lomefloxacina	400mg/dia	

SMZ + TMP = sulfametoxazol + trimetoprima; IRC = insuficiência renal crônica; ITU = infecção do trato urinário. Adaptado de Rupp et al.⁹

Tabela 43.3 – Terapêutica de ITU complicada em idosos.

Antibiótico	Dose recomendada	Precauções, indicações, características
Fluoroquinolonas:		Geralmente bem tolerados; indisposição gástrica pode ocorrer em pacientes idosos; pode ocorrer acúmulo se a dose ultrapassar 2x/dia em idosos
– Ciprofloxacina	500mg 2x/dia	
– Norfloxacin	400mg 2x/dia	
– Ofloxacina	200-300 mg 2x/dia	
– Lomefloxacina	400mg/dia	
Cefalosporinas de 3ª geração: ceftriaxona	1-2g IM ou EV cada 12 a 24h	Custo elevado; alguma resistência; possível coagulopatia
Aminoglicosídeo (gentamicina)+ ampicilina	1-1,5mg/kg 8/8h 1g 6/6h	Nefrotoxicidade; monitorizar nível da droga; dose ajustada para IRC; baixo custo; grande espectro
Ureidopenicilina (piperacilina)	3-4g EV 4-6h	Custo elevado; baixa toxicidade; possível reação alérgica
Penems (imipenem/cilastatina)	0,5-1g EV	Toxicidade SNC, convulsões; problemas gastrintestinais após infusão rápida; possíveis reações alérgicas

Adaptado de Rupp et al.⁹

O tratamento de 3 a 5 dias é suficiente para crianças com ITU não-complicada. Crianças com pielonefrite aguda requerem de 10 a 14 dias de antibioticoterapia. A profilaxia de longa duração é indicada para crianças com ITU recorrente ou com refluxo vesicoureteral. Diagnóstico e tratamento de disfunções urinárias e constipação são componentes essenciais no sucesso do tratamento das ITU em crianças⁶³. O esquema proposto para tratamentos de crianças é mostrado na tabela 43. 4.

Tabela 43.4 – Antibióticos freqüentemente utilizados em crianças com ITU.

Droga	Dose
	VIA ORAL
Nitrofurantoína	1mg/kg/dose de 8/8h
Ácido nalidíxico	30-50mg/kg/d de 8/8h
Sulfametoxazol (SMZ)	6mg/kg/d de TMP ou 40mg/kg/d de SMZ
Trimetoprima (TMP)	de 12/12h
Ampicilina	100-200mg/kg/d de 8/8 ou 6/6h
	VIA IM ou EV
Ceftriaxona	100mg/kg/d
Aminoglicosídeos:	
Gentamicina	5-7mg/kg/d
Amicacina	7-10mg/kg/d

Adaptado de Toporovski e Perrone^{6,49}

ITU RECORRENTE

A profilaxia antimicrobiana na ITU recorrente é efetiva através de pelo menos dois mecanismos: eliminação bacteriana intermitente da urina e erradicação de *Enterobacteriaceae* do intestino, da vagina e regiões periuretrais⁶⁴

A profilaxia é uma opção de tratamento para mulheres com ITU recorrente (mais que três vezes por ano). Sugere-se algumas opções: 1. uso contínuo em baixa dose (1 comprimido ao deitar)⁶⁵ durante 3 a 6 meses de sulfametoxazol-trimetoprima ou nitrofurantoína; 2. para mulheres sexualmente ativas, cujas infecções estão associadas com o ato sexual⁶⁶, sugere-se a profilaxia pós-coito com 1 comprimido de sulfametoxazol-trimetoprima ou nitrofurantoína. Dependendo da freqüência das relações sexuais, este método requer muito menos antibiótico do que o método anterior²⁹; 3. orientação para as pacientes com ITU recorrente, no sentido de as próprias pacientes iniciarem o tratamento frente aos primeiros sintomas de ITU, com uma dose única ou tratamento de 3 dias de antibiótico, tendo anteriormente colhido uma urocultura²⁹.

Orientações gerais como higiene perineal rigorosa; elevação da ingestão hídrica; aplicação

diária intravaginal de creme de estradiol em mulheres pós-menopausadas⁶⁶; considerar a mudança do método anticoncepcional se a paciente utiliza diafragma com ou sem espermicida.

As quinolonas têm sido uma opção bastante eficaz no tratamento das ITU. O norfloxacina, em especial, é capaz de descontaminar a região anal seletivamente e, durante a sua administração, remove os potenciais patógenos da região periuretral por períodos superiores a um ano. Além disso, previne infecções por gram-negativos associados a cateteres por aproximadamente 17 dias. O desenvolvimento de resistência ao norfloxacina é pouco freqüente (1,7%)⁴⁵.

PERSPECTIVAS

A ITU é uma das doenças urológicas mais comuns, principalmente nas mulheres, implicando em tratamentos longos, dispendiosos, propiciando efeitos adversos e elevando a resistência dos microrganismos aos antibióticos. Devido à necessidade de alternativas ao uso de antibióticos, outros tratamentos ou métodos de profilaxia têm sido sugeridos, como o uso de estriol intravaginal, o uso de suco de *oxicoco (cranberry)*⁷⁶, supositórios vaginais de lactobacilos e a vacinação⁶⁴.

A possibilidade para uma vacina para ITU é derivada da observação de que anticorpos anti-*E.coli* inviabilizam a aderência bacteriana às células epiteliais *in vitro*⁶⁶. Uma atividade similar, *in vivo*, se presente, diminuiria a capacidade da bactéria de desencadear a infecção.

Diversos trabalhos europeus⁶⁷ têm observado que a administração oral e parenteral de vacinas para ITU tem elevado a resistência a ITU. A administração parenteral da vacina SolcoUrovac[®] diminuiu o número de ITU pós-histerectomia e elevou a secreção urinária de IgA^{68,69}. A reação adversa observada foi febre acima de 38°C em 3,5% dos pacientes após administração intraglútea.

Uma vacina oral composta de frações imunestimulatórias extraídas de cepas de *Escherichia coli* reduziu a bacteriúria, os episódios sépticos, a necessidade de antibióticos para pacientes com lesão medular e a incidência de ITU em mulheres com apenas 2% de reações adversas^{70,71}.

Uehling et al.⁶⁷ demonstraram que a imunização através da mucosa vaginal com supositórios pode aumentar a resistência à ITU em pacientes suscetíveis, já que a mucosa vaginal tem um sistema imune na qual os antígenos são absorvidos e processados por tecidos linfóides especializados^{65,72}. No trato genitourinário as deficiências parciais ou temporárias de anticorpos podem ser responsáveis pela maior suscetibilidade à ITU de algu-

mas mulheres e crianças^{73,74}. A imunização da mucosa vaginal é preferível às vias parenteral e oral, já que anticorpos específicos são secretados na urina e fluidos vaginais propiciando uma elevada proteção local.

Roberts et al.⁷⁵ vacinaram macacos Rhesus com uma vacina sintética feita a partir de um oligossacáride do sorotipo 8 de *Escherichia coli* e observaram que a vacinação não alterou significativamente a duração da bacteriúria nem interferiu com a infecção. No entanto, a vacina foi eficiente

na proteção renal, já que os animais vacinados mostraram significativamente menos infiltração intratubular de neutrófilos e o grau de cicatriz renal foi também significativamente menor nesses animais do que nos animais controles.

Atualmente, investigações nas áreas da microbiologia da flora vaginal, nas bases moleculares das interações hospedeiro-parasita do trato urinário e no desenvolvimento de vacinas podem melhorar os meios para a prevenção das infecções do trato urinário de maneira mais efetiva⁷⁶.

RESUMO DO TRATAMENTO DA ITU

	Antibióticos e dosagens	Duração	Urocultura pré e pós	Avaliação do trato urinário
CISTITES	TERAPIA ORAL:			
	Não grávidas	1. Trimetoprim 300mg 1x/dia 2. Cefalexina 250mg 6/6h 3. Amoxicilina 250/clavulanato 125, 8/8h Se resistência às drogas acima: Norfloxacina 400mg, 12/12h (exceto em crianças ou grávidas)	3 dias 5 dias 5 dias 3 dias	geral/não geral/não
	Homens com prostatite	Como acima Norfloxacina 400mg ou Cipro 500mg, 12/12h	10-14 dias 4-6 sem.	sim sim
	Grávidas	1. Cefalexina 250mg, 6/6h 2. Amoxicilina 250/clavulanato 125, 8/8h 3. Nitrofurantoína 50mg, 6/6h	10-14 dias	sim geral/não
Crianças	1. Cefalexina 10mg/kg, 6/6h 2. Amoxicilina/clavulanato 10/2,5mg/kg, 8/8h 3. Trimetoprima 6mg/kg (até 300mg) 1x/dia	7-10 dias	sim	sim
PIELONEFRITE	TERAPIA EV:	14 dias	sim	alguns casos
	Adultos e crianças	1. Ampicilina 1-2g (25-50mg/kg) 4 a 6h + Gentamicina 4-5mg/kg/dia, dose única ou 12/12h		
MODERADA OU SEVERA	Doses p/ crianças:			
		- 2,5mg/kg 8/8h (1 mês-5 anos) - 2mg/kg 8/8h (5-10 anos) - 1,5mg/kg 8/8h (> 10 anos) 2. Ceftriaxona 1g (100mg/kg) 1x/dia 3. Cefotaxime 1g(50mg/kg) 8-12h		
LEVE	TERAPIA ORAL:			
		1. Cefalexina 250mg (10mg/kg), 6/6h 2. Amoxicilina 500/clavulanato/125mg (20/5mg/kg), 8/8h 3. Trimetoprima 300mg (6mg/kg) 1x/dia Se resistência às drogas acima: Norfloxacina 400mg ou Cipro 500mg, 12/12h (exceto em crianças ou grávidas)		
ITU RECORRENTE	Tratamento inicial: como acima Profilaxia oral: contínua ou pós-coito para mulheres	10-14 dias		
	Não-grávidas	1. Nitrofurantoína 50-100mg à noite 2. Trimetoprima 150mg à noite	3-6 meses	sim sim
	Homens	Como acima		sim sim
	Grávidas	Nitrofurantoína 50-100mg à noite	até o parto	sim geral/não
	Crianças	1. Nitrofurantoína 2,5mg/kg (até 50mg) 2. Trimetoprima 2mg/kg (até 150mg)		sim sim

Adaptado de Korman TM, Grayson ML⁴²

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SCHOR N, HEILBERG IP, PERRONE HC, LARANJA SMR, GANDOLPHO L, MARTINI LA, FERREIRA LC, VELASCO ROP, NISHIURA JL, ROSA GM, NOVOA CG: Infecção do trato urinário inferior-cistite e síndrome uretral. *Rev Bras Med* 52:141-164, 1995.
- KORMAN TM, GRAYSON ML: Treatment of urinary tract infections. *Australian Family Physician* 24:2205-2211, 1995.
- BARNETT BJ, STEPHENS DS: Urinary tract infection: an overview. *Am J Med Sci* 314:245-249, 1997.
- HOOTON TM, SCHOLES D, HUGHES JP, WINTER C, ROBERTS PL, STAPLETON AE, STERGACHIS A, STAMM WE: A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 335:468-474, 1996.
- SROUGI M: Infecções do trato urinário, em: *Nefrologia*, (1ª ed), editado por Cruz J, Praxedes JN, Cruz HMM, São Paulo, Sarvier, 1995, pp 240-250.
- TOPOROVSKI J, GUIDONI EBM: *Infecção do trato urinário (ITU) na infância - Atualização*. Temas de Pediatria 64, 1996.
- NISHIURA JL, HEILBERG IP, PERRONE HC, LARANJA SMR, GANDOLPHO L, MARTINI LA, FERREIRA LC, VELASCO ROP, ROSA GM, NOVOA CG, SCHOR N: *Infecção urinária no idoso e na infância*. Fascículos Bayer-Atualização em Infecções Urinárias, 1995.
- FÜNFSTÜCK R, SMITH JW, TSCHÄPE H, STEIN G: Pathogenetic aspects of uncomplicated urinary tract infection: recent advances. *Clin Nephrol* 47:13-18, 1997.
- RUPP ME, SOPER DE, ARCHER GL: Colonization of the female genital tract with *Staphylococcus saprophyticus*. *J Clin Microbiol* 30:2975-2979, 1992.
- KUNIN CM: Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis* 18:01-12, 1994.
- NABER KG: IV/Oral switch in complicated UTI, 9th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Milano, 1994.
- STEWART DK, WOOD GL, COHEN RL, SMITH JW, MA CKOWIAK PA: Failure of the urinalysis and quantitative urine culture in diagnosing symptomatic urinary tract infections in patients with long-term urinary catheters. *Am J Infect Control* 13:154-160, 1985.
- LICHODZIEJEWSKA-NIEMIERSKO M, TOPLEY N, SMITH C, VERNIER-JONES K, WILLIAMS JD: P1 blood group phenotype, secretor status in patients with urinary tract infections. *Clin Nephrol* 44:376-381, 1995.
- KUNIN CM: *Detection, Prevention and Management of Urinary Tract Infections*, 4th ed, Philadelphia, Lea & Febiger, 1987, pp 125-193.
- SOBEL JD: Bacterial etiologic agents in the pathogenesis of urinary tract infection. *Med Clin North Am* 75:253-273, 1991.
- CONNEL H, AGACE W, KLEMM P, SCHEMBRIM M, MARRILD S, SVANBORG C: Type 1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:9827-9832, 1996.
- PERUGINI MR, VIDOTTO MC: Frequency of pap and pil operons in *Escherichia coli* strains associated with urinary infections. *Braz J Med Biol Res* 29:351-357, 1996.
- LOMBERG H, CEDERGREN B, LEFFLERH, NILSSON B, CARLSTROM AS, EDEN CS: Influence of blood group on the availability of receptors for attachment of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 51:919-926, 1986.
- ANDRADE OVB: Grupos sanguíneos e infecção do trato urinário. Tese apresentada à Escola Paulista de Medicina, Curso de Pós Graduação em Nefrologia, para obtenção do Grau de Mestre, São Paulo, 1993.
- SCHEINFELD J, SCHAEFFER AJ, CARDO CC, ROGATKO A, FAIR WR: Association of the Lewis blood group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med* 320:773-777, 1989.
- KINANE DF, BLACKWELL CC, BRETTELL RP, WEIR DM, WINSTANLEY FP, ELTON RA: ABO blood group, secretor state, and susceptibility to recurrent urinary tract infection in women. *Brit Med J (Clin Res)* 285:7-9, 1982.
- ROBERTS JA: Tropism in bacterial infections: urinary tract infections. *J Urol* 156:1552-1559, 1996.
- NAVAS EL, VENEGAS MF, DUNCAN JL, ANDERSON BE, KANERVA C, CHMIEL JS, SCHAEFFER AJ: Blood group antigen expression on vaginal cells and mucus in women with and without a history of urinary tract infections. *J Urol* 152:345-349, 1994.
- TRIFILLIS AL, DONNENBERG MS, CUI X, RUSSEL RG, UT-SALO SJ, MOBLEY HCT, WARREN JW: Binding to and killing of human renal epithelial cells by hemolytic P-fimbriated *Escherichia coli*. *Kidney Int* 46:1083-1091, 1994.
- TULLES K, JACOBSON SH, KATOULI M, BRAUNER A: Relative importance of the eight virulence characteristics of pyelonephritogenic *Escherichia coli* strains assessed by multivariate statistical analysis. *J Urol* 146:1153-1155, 1991.
- OPAL SM, CROSS AS, GEMSKI P, LYTHE LW: Aerobactin and hemolysin as virulence determinants in *Escherichia coli* isolated from human blood, urine and stool. *J Infect Dis* 161:794-796, 1990.
- HEILBERG IP, SCHOR N: Infecção do trato urinário inferior, em: *Uroginecologia*, (1ª ed), editado por Girão MJBC, Lima GR, Baracat ED, São Paulo, Artes Médicas, 1997, pp 129-140.
- RONALD A: Sex and urinary tract infections. *N Engl J Med* 335:511-512, 1996.
- HOOTON TM: A simplified approach to urinary tract infection. *Hosp Pract (Off Ed)* 15:23-30, 1995.
- BAILEY RR, PEDDIE BA, SWAINSON CP: Sexual acquisition of urinary tract infection in a man. *Nephron* 44:217-218, 1986.
- NEU HC: Urinary tract infections. *Am J Med* 92:635-705, 1992.
- FIHN SD, LATHAM RH, ROBERTS P, RUNNING K, STAMM WE: Association between diaphragm use and urinary tract infection. *JAMA* 254:240-245, 1985.
- ROSA GM, HEILBERG IP, PERRONE HC, LARANJA SMR, GANDOLPHO L, MARTINI LA, FERREIRA LC, VELASCO ROP, NISHIURA JL, NOVOA CG, SCHOR N: *Litíase e Infecção do Trato Urinário*. Fascículos Bayer-Atualização em Infecções Urinárias, 1995.
- GILLENWATER JY: The role of the urologist in urinary tract infection. *Med Clin North Am* 75:471-479, 1991.
- DUNN SP, VINOCUR CD, HANEVOLD C, WAGNER CW, WEINTRAUB WH: Pyelonephritis following paediatric renal transplant: increased incidence with vesicoureteral reflux. *J Pediatr Surg* 22:1095-1099, 1987.
- COHEN J, REES AJ, WILLIAMS G: A prospective randomised controlled trial of perioperative antibiotic prophylaxis in renal transplantation. *J Hosp Infect* 11:357-363, 1988.
- HANEVOLD CD, KAISER BA, PALMER J, POLINSKY MS, BALUARTE HJ: Vesicoureteral reflux and urinary tract infections in renal transplant recipients. *Am J Dis Child* 141:982-984, 1987.
- WILKIE ME, ALMOND MK, MARSH FP: Diagnosis and management of urinary tract infection in adults. *BMJ* 305:1137-1141, 1992.
- PATTERSON JE, ANDRIOLE VT: Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 11:735-750, 1997.
- EVANS JK, MCOWAN A, HILLMAN RJ, FORSTER GE: Incidence of symptomatic urinary tract infections in HIV seropositive patients and the use of cotrimoxazole as prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Genitourin Med* 71:120-122, 1995.
- TULKOFF-RUBIN NE, RUBIN RH: Urinary tract infection in the immunocompromised host. Lessons from kidney transplantation and the AIDS epidemic. *Infect Dis Clin North Am* 11:707-717, 1997.

42. BAERHEIM A, LAERUM E, SULHEIN O: Factors provoking lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care* 10:71-75, 1992.
43. SVANBORG C: Resistance to urinary tract infection. *N Engl J Med* 329:802-803, 1993.
44. STAMEY TA, SEXTON CC: The role of vaginal colonization with *Enterobacteriaceae* in recurrent urinary infections. *J Urol* 113:214-217, 1975.
45. GOLDSTEIN EJC: Prevention of bacterial resistance in urinary tract infections. *Eur Urol* 19:28-32, 1991.
46. HIGGINS C: Microbiological examination of urine in urinary tract infection. *Nurs Times* 91:33-35, 1995.
47. KUNIN CM: Guidelines for urinary tract infections. Rationale for a separate strata for patients with "low-count" bacteriuria. *Infection* 22:S38-S40, 1994.
48. STAMM WE, COUNTS GW, RUNNING KR: Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 307:463-464, 1982.
49. PERRONE HC, CYLLO AC, HEILBERG IP, LARANJA SMR, GANDOLPHO L, MARTINI LA, FERREIRA LC, VELASCO ROP, NISHIURA JL, ROSA GM, NOVOA CG, SCHOR N: Infecção urinária no idoso e na infância. Fascículos Bayer - Atualização em Infecções Urinárias, 1995.
50. RUBIN RH, BEAM TR, STAMM WE: An approach to evaluating antibacterial agents in the treatment of urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 14:S249-S251, 1992.
51. CARDENAS J, QUINN EL, ROUCKER G: Single-dose of cephalexin therapy for acute urethral syndrome with bladder bacteriuria. *Antimicrob Agents Chemother* 29:383-384, 1986.
52. HOOTON TM, STAMM WE: Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 11:551-581, 1997.
53. LAPCHIK MS, NISHIURA JL, HEILBERG IP, PANCOTTI S, AJZEN H, SCHOR N: Tratamento da infecção urinária não complicada: Estudo comparativo entre ciprofloxacina e sulfametoxazol-trimetoprim com 2 esquemas de duração terapêutica. *J Bras Nefrol* 17:31-34, 1995.
54. WILLIAMS DN: Urinary tract infections: emerging insights into appropriate management. *Postgrad Med* 99:189-201, 1996.
55. IRAVANI A, TICE AD, MCCARTHY J, SIKES DH, NOLEN T, GALLIS HÁ, WHALEN EP, TOSIELLO RL, HEYD A: Short-Course ciproflox treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. *Arch Intern Med* 155:485-494, 1995.
56. BECKER GJ: Management of acute cystitis. Perspectives and advances in clinical nephrology. Continuing medical education program. XIVth International Congress of Nephrology. 25-29 May, 1997, Sydney, Australia.
57. BRADBURY R: Management of acute pyelonephritis. Perspectives and advances in clinical nephrology. Continuing medical education program. XIVth International Congress of Nephrology. 25-29 May, 1997, Sydney, Australia.
58. NICOLLE LE: A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs* 53:583-592, 1997.
59. NICOLE LE: Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 11:647-662, 1997.
60. ABRUTYN E, BERLIN J, MOSSEY J, PITSAKIS P, LEVINSON M, KAYE D: Does treatment of asymptomatic bacteriuria in older ambulatory women reduce subsequent symptoms of urinary tract infection? *J Am Geriatr Soc* 44:293-295, 1996.
61. GRIEBLING R, NYGAARD TE: The role of estrogen replacement therapy in the management of urinary incontinence and urinary tract infection in postmenopausal women. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:347-360, 1997.
62. RAZ R, STAMM WE: A controlled trial of intravaginal estriol in post menopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 329:753-756, 1993.
63. RUSHTON HG: Urinary tract infections in children. Epidemiology, evaluation, and management. *Pediatr Clin North Am* 44:1133-1169, 1997.
64. MELEKOS MD, ASBACH HW, GERHARZ E, ZARAVOVITIS IE, WEINGAERTNER K, NABER KG: Post intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 157:935-939, 1997.
65. NICOLLE LE: Prophylaxis: Recurrent urinary tract infection in women. *Infection* 20 (Suppl 3):S203-S210, 1992.
66. EDEN CS, HANSON LA, JODAL U, LINDBERG U, AKERLUND AS: Variable adherence to normal human urinary tract epithelial cells of *Escherichia coli* strains associated with various forms of urinary tract infection. *Lancet* 1:490-492, 1976.
67. UEHLING DT, HOPKINS WJ, BALISH E: Vaginal mucosal immunization in recurrent UTIs. *Infect Med* 12:651-655, 1995.
68. RUTTIGERS H, GRISCHKE E: Elevation of secretory IgA antibodies in the urinary tract by immunostimulation for the pre operative treatment and post operative prevention of urinary tract infections. *Urol Int* 42:424-426, 1987.
69. GRISCHKE EM, RUTTIGERS H: Treatment of bacterial infections of the female urinary tract by immunization of the patients. *Urol Int* 42:338-341, 1987.
70. HACHEN H: Oral immunotherapy in paraplegic patients with chronic urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol* 143:759-761, 1990.
71. SCHULMAN CC, CORBUSIER A, MICHIELS H, TAENZER HJ: Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *J Urol* 150:917-920, 1993.
72. MCGHEE JR, MESTECKY J, DERTZBAUGH MT, ELDRIDGE JH, HIRASAWA M, KIYONO H: The mucosal immune system: from fundamental concepts to vaccine development. *Vaccine* 10:75-88, 1992.
73. CZERKINSKY C, HOLMGREN J: The mucosal immune system and prospects for anti-infections and anti-inflammatory vaccines. *Immunologist* 3:97-99, 1995.
74. FLIEDNER M, MEHLS O, RAUTERBERG EW, RITZ E: Urinary sIgA in children with urinary tract infection. *J Pediatr* 109:416-421, 1986.
75. ROBERTS JÁ, KAAACK MB, BASKIN G, SVENSON SB: Prevention of renal scarring from pyelonephritis in nonhuman primates by vaccination with a synthetic *Escherichia coli* serotype 08 oligosaccharide-protein conjugate. *Infect Immun* 61:5214-5218, 1993.
76. STAPLETON A, STAMM WE: Prevention of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 11:719-733, 1997.

CISTOS RENAIIS SIMPLES: MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Alessandra Conde Ferreira
Gianna Mastroianni Kirszejajn
Maria Helena Vaisbich
Sérgio Aron Ajzen
Nestor Schor
Ita Pfeferman Heilberg



HISTÓRICO

Durante vários anos, os cistos renais simples, embora considerados raros até 1940, eram tratados por cirurgia e punção até então¹⁻³. Nas últimas décadas, os cistos simples passaram a representar uma patologia comum⁴, sendo várias as teorias sobre sua patogênese⁵. Baseada em achados experimentais, a primeira delas propunha a combinação de oclusão vascular e tubular como fator causa⁶. Posteriormente, foi sugerido que o cisto derivava de um divertículo calicial que perdeu a conexão com o sistema coletor⁷. Por fim, outra teoria sugeria que o divertículo se originava do túbulo coletor ou do túbulo contornado distal⁸.

PATOLOGIA E FISILOGIA

O cisto simples consiste de uma lesão arredondada, cheia de líquido, localizada no córtex renal e menos freqüentemente na medula. Cistos originários do parênquima adjacente ao seio renal são denominados cistos parapélvicos^{9,10}. Cistos peripélvicos, ao contrário, são múltiplos, pequenos e confluentes, que podem ter origem linfática⁹. A parede do cisto renal simples é delgada e freqüentemente tensa. Os cistos variam em tamanho, de poucos milímetros a vários centímetros de diâmetro e podem conter vários litros de líquido claro, de cor

palha, que é quimicamente semelhante ao plasma com baixo conteúdo de lípidos, colesterol, albumina e outras proteínas plasmáticas¹¹.

A pressão hidrostática dentro do cisto renal simples, medida por punção percutânea ou durante cirurgia, varia de 4 a 40mmHg^{12,13,14} e o *turnover* líquido é alto, podendo exceder 200ml/24h¹⁵. Moléculas grandes não atravessam a parede do cisto¹¹.

ASPECTOS CLÍNICOS DO CISTO RENAL SIMPLES

Dentre as desordens císticas, o cisto renal simples é a mais comum e clinicamente menos significante, aumentando em freqüência com a idade de 0,1 a 4% em crianças e 50% na população acima de 50 anos de idade. No adulto, é considerado a mais comum entre as massas renais não-neoplásicas.

Os cistos podem ser solitários ou múltiplos e envolver um ou ambos os rins, podendo modificar a anatomia renal por comprimir o parênquima renal adjacente¹⁶. A obstrução em nível de pélvis ou ureter é uma complicação freqüente, podendo ocorrer em até 87% dos casos¹⁷⁻¹⁹. Os cistos podem ainda ocasionar redução do fluxo sangüíneo renal com conseqüente isquemia segmentar²⁰. A experiência clínica mostra, no entanto, que complicações são raras e intervenções terapêuticas

raramente são necessárias. Embora os cistos possam alcançar tamanhos consideráveis, a maioria dos pacientes é assintomática e a descoberta é incidental durante estudos de imagem abdominal. Entretanto, podem ocasionalmente causar dor abdominal ou lombar, infecção, hemorragia, hipertensão arterial sistêmica e diminuição da função renal^{19,20}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS LESÕES CÍSTICAS

A doença renal cística é uma patologia que compreende diferentes grupos de lesões císticas. Alguns investigadores classificam as lesões de acordo com a etiologia²¹, aspecto radiológico²² e comportamento clínico²³, sendo evidente na literatura e na observação clínica diária que o cisto simples representa uma entidade clínica distinta e reconhecida²⁴. Sua diferenciação e possível coexistência com massa renal neoplásica torna-se muito importante²⁵⁻²⁹.

O uso frequente da tomografia computadorizada e ultra-sonografia ocasionado por uma extensa variedade de indicações tem levado à descoberta incidental de lesões no parênquima renal. O diagnóstico diferencial destas pequenas lesões renais inclui cisto benigno (complicado e não-complicado), angioliipoma (hamartoma), linfoma, metástase, tumor mesenquimal benigno, pequeno carcinoma de célula renal, adenoma, oncocitoma, abscesso e hematoma. Ocasionalmente, a proporção normal de volume de estruturas intrarenais, como gordura no seio renal, pode criar uma impressão errônea de massa. Na diferenciação entre as diversas lesões, são necessárias, além das informações clínicas, exames específicos, como ultra-sonografia suplementada por tomografia computadorizada de alta qualidade e, em alguns casos, ressonância magnética e biópsia com agulha.

CISTO RENAL SIMPLES E CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIAS (CCR)

A combinação de cisto renal e CCR no mesmo rim tem dado origem a considerações etiológicas e diagnósticas³⁰. A incidência tem sido relatada como em torno de 2%, sendo um número pequeno em relação à alta incidência de cisto renal simples na população geral, que é de 50%^{26,31}.

Gibson, em 1954³², estabeleceu quatro categorias de relação entre cisto renal e CCR: 1. origem não-relacionada de cisto e CCR; 2. cisto com origem no interior de um CCR; 3. CCR com origem no interior de um cisto; 4. origem de um cisto "distal" a um CCR. No tipo 4, este autor³²

defende a teoria da formação de cisto descrita por Heppler⁶. Relata ainda que 7% dos cistos renais solitários apresentam proliferação de células neoplásicas³².

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

É a mais importante técnica de imagem para a avaliação de massa renal requerendo diagnóstico preciso e cuidadoso. Os exames podem ser obtidos antes e após a administração de contraste em equipamentos com capacidade rápida (tempo $\leq 2s$) e cortes finos (5mm ou menos). Agentes contrastados contendo 40g de iodo podem ser injetados a uma velocidade de 1,5-2,0ml/s. Acentuação da lesão após a administração de material contrastado é um fator extremamente importante na distinção entre cisto e neoplasia. Os critérios de diagnóstico de um cisto simples na tomografia caracterizam-se por valores atenuados, abaixo de 20HU (unidade Hounsfield), permanecendo inalterados após a administração de contraste, além de acentuada demarcação do cisto próximo ao parênquima renal adjacente. Os critérios diagnósticos de uma massa renal sólida caracterizam-se por valores de atenuação similares aos do parênquima renal, acentuação do contraste da massa sólida, porém em menor magnitude que o do parênquima adjacente e o contorno e a densidade podem ser irregulares.

ULTRA-SONOGRAFIA

Tem-se mostrado de grande importância no diagnóstico de cisto simples em 90 a 98% dos casos³³. Ausência de ecos no interior do cisto, acentuada definição da parede posterior e acentuação da acústica são características ultra-sonográficas de lesão cística. Mesmo massas renais pequenas, medindo 1,3-2,0cm de diâmetro, podem ser caracterizadas com exatidão por ultra-sonografia. Para uma massa renal ser considerada como cisto simples pela ultra-sonografia, deve ser transônica e anecóica tanto para amplificações altas como baixas e com margens lisas bem definidas. A sua posição deve coincidir com os achados da urografia. O critério diagnóstico para massa renal sólida são ecos internos, contorno irregular e ausência de aumento acústico em torno da lesão.

ANGIOGRAFIA

É aplicável ocasionalmente na avaliação e definição diagnósticas de pequenas massas renais que permanecem indeterminadas por ultra-sonografia

ou tomografia. Os critérios diagnósticos para se considerar um cisto como simples correspondem a ausência de vascularização e de acúmulo de contraste e uma acentuada delimitação da massa próxima ao parênquima renal normal. Já os critérios para uma massa sólida são: vascularização interna e acúmulo de contraste. A presença de vasos irregulares de vários calibres é considerada como sinal de malignidade.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Embora possa ser usada na distinção entre cistos simples e neoplasias sólidas, poucos estudos têm demonstrado a utilidade da ressonância na avaliação de massas complexas ou pequenas. Alguns estudos relatam que, se o líquido existente em uma massa renal complexa tem baixa intensidade de sinal, a lesão é considerada benigna³⁴. Embora a ressonância possa mostrar se uma lesão contém líquido hemorrágico, não é capaz de mostrar se a lesão é um cisto benigno hemorrágico ou uma neoplasia cística que contém líquido hemorrágico. O diagnóstico diferencial depende da análise de fatores morfológicos (espessamento da parede, nodularidade e homogeneidade).

A ressonância não é o melhor método para mostrar calcificação, sendo, entretanto, a técnica de escolha para avaliação de massas renais sugestivas de tumores malignos em pacientes com comprometimento da função renal ou sensibilidade ao contraste.

PUNÇÃO DO CISTO

Devido à maior disponibilidade de modalidades de exames de imagens mais sofisticadas, o número de pacientes submetidos a punção cística tem diminuído³⁵. A punção do cisto é indicada para lesões sugestivas de benignidade, mas que permanecem indeterminadas após procedimentos de imagem minuciosos, podendo também ser realizada, quando se suspeita de cisto infectado, para resolver conflitos entre diferentes modalidades de exames de imagens e para aliviar cistos dolorosos ou obstrutivos³⁵. Biópsia aspirativa de uma pequena massa renal indeterminada pode ser útil, mas é tecnicamente difícil, mesmo direcionada com tomografia³⁶.

Embora tenham sido relatados resultados falso-positivos e falso-negativos, a punção cística tem uma precisão de 99%, sendo provavelmente menor em casos raros, como tumor pequeno originário da parede de um cisto³⁶. Quando a punção é realizada, o exame citológico é obrigatório, porque líquido claro pode ocasionalmente ser

encontrado em cisto necrótico de carcinoma de células renais, bem como quando carcinoma de células renais ocorre na parede de um cisto³⁵. Embora exploração cirúrgica seja evitável após aspiração de um cisto sangrante que não contém células malignas, a taxa de resultados falso-negativos é maior quando comparada com a de um cisto com líquido claro³⁵. Como consequência disso, alguns autores recomendam cirurgia em todo caso de aspirado hemorrágico, independentemente do resultado do exame citológico³⁷.

CALCIFICAÇÃO

Calcificação tem sido descrita em 1 a 3% dos casos de massa cística indeterminada¹². Embora calcificação esteja mais freqüentemente associada com cistos simples benignos, o risco de malignidade de uma lesão calcificada aproxima-se de 20%¹², sendo a tomografia computadorizada o melhor exame para avaliar uma massa cística calcificada³⁸.

Uma massa calcificada é considerada benigna quando existe uma pequena quantidade de cálcio na parede ou no septo, não existe associação entre a massa e tecido circunjacente, o centro da massa é da densidade da água e não há aumento do tamanho da massa na tomografia computadorizada³⁸. Embora alguns investigadores acreditem que as lesões calcificadas necessitam de avaliação minuciosa, muitos concordam que, quando todos esses critérios estão presentes, nenhuma avaliação adicional é necessária.

Uma massa calcificada não pode ser considerada benigna quando é densa, irregular, não é periférica e tem calcificação extensa, o centro da massa não é da densidade da água, ocorre espessamento de áreas não-calcificadas da parede do cisto e aumento de alguma porção da massa³⁸. Quando estes fatores estão presentes, uma avaliação mais criteriosa é necessária, incluindo punção do cisto ou cirurgia.

DENSIDADE ANORMAL

Massas com densidade maior que a da água (> 20HU) na tomografia não preenchem o critério de um cisto simples não-complicado e, conseqüentemente, também são consideradas indeterminadas. O diagnóstico diferencial das massas hiperdensas inclui entidades benignas, tais como cistos hiperdensos, cistos infectados e neoplasias malignas sólidas primárias e secundárias³⁹.

A verdadeira incidência de cada massa hiperdensa é ainda desconhecida. Os cistos hiperdensos são freqüentes na doença renal policística au-

tossômica dominante, sendo descrito que 70% dos pacientes têm um ou mais cistos de alta densidade (58-84 HU)⁴⁰.

Existem vários mecanismos pelos quais as massas podem tornar-se hiperdensas. Os cistos podem ter uma elevada atenuação na tomografia como devido a hemorragia com retração de coágulo, concentração de proteínas presentes no sangue, elevação do conteúdo de ferro, formação de colóide e infecção ou acúmulo transitório de iodo no interior de um cisto simples⁴¹.

Bosniak⁴² propôs os seguintes critérios para definição tomográfica de um cisto benigno hiperdenso: lesão igual ou menor que 3cm, plana, arredondada e homogênea; a lesão não aumenta, nem ocorre alteração na sua configuração com a administração de material contrastado.

A ultra-sonografia pode complementar o exame tomográfico na tentativa de confirmar que uma presumida massa hiperdensa seja realmente um cisto benigno, sendo útil em pacientes que não podem receber contraste, com massas maiores que 3cm que permanecem "indeterminadas" após exame tomográfico.

Quando todos os critérios para diagnóstico de cisto benigno hiperdenso estão presentes, nenhuma avaliação adicional é necessária. No entanto, nos casos complicados ou indeterminados, punção do cisto pode ser útil, sendo indicada exploração cirúrgica ou nefrectomia nos casos em que os resultados sejam indicativos de processo neoplásico³⁹.

SEPTAÇÕES

Uma ou mais septações no interior de uma massa cística são comumente detectadas na tomografia computadorizada ou exame ultra-sonográfico. Septações podem resultar de dois cistos adjacentes dividindo uma parede comum ou podem ser uma manifestação de cura ou organização de um cisto que sangrou ou infectou. As septações são freqüentemente parciais.

Quando os septos são delgados (1mm ou menos), lisos e inseridos na parede, sem elementos espessados associados, eles não apresentam complicações clínicas⁴³. Irregularidades do septo, espessamento maior que 1mm ou presença elementos sólidos associados na inserção septal são indicações de que a lesão pode ser maligna.

NODULARIDADE

Um dos aspectos que podem ser observados em uma massa cística é a presença de um componente nodular sólido. A evidência de tecido sólido

dentro da parede do cisto exclui o diagnóstico radiológico de cisto benigno⁴². Quando presentes, nodulações malignas freqüentemente estão na base do cisto próximo ao parênquima normal⁴⁴. Esta nodularidade pode resultar de uma neoplasia originada no epitélio de um cisto ou ser resíduo de necrose cística de um tumor sólido⁴⁵. Ocasionalmente, o parênquima normal pode estender-se para dentro de um cisto simples dando a impressão de um tumor nodular, o que também ocorre com cistos trabeculados⁴⁶.

INVESTIGAÇÃO RADIOLÓGICA DE MASSAS RENAI

O estudo radiológico de massas renais encontradas em urografia pode ser complementado com ultra-sonografia, preferivelmente realizada na mesma ocasião. Sempre que os critérios diagnósticos de cisto simples não estiverem bem definidos, uma investigação tomográfica é necessária para evitar diagnóstico falso-negativo de tumor maligno. Raramente, combinando ultra-sonografia e tomografia, não se alcança diagnóstico definitivo. Angiografia e biópsia aspirativa percutânea em uma massa renal hipovascular podem ser necessárias para confirmar o diagnóstico de carcinoma de células renais. O diagnóstico pré-operatório mais próximo possível da verdadeira lesão é de grande importância no planejamento da intervenção cirúrgica.

A figura 44.1 mostra uma possível seqüência de procedimentos no diagnóstico por imagem segundo Wahlqvist⁴⁷.

MÉTODOS TERAPÊUTICOS

A detecção de cisto renal simples é muito freqüente e não requer necessariamente intervenção⁴⁸. Entretanto, em pacientes com cisto renal que apresentam dor no flanco, hipertensão arterial sistêmica, obstrução do sistema coletor ou compressão severa do ureter, a intervenção pode ser considerada¹⁹. Várias técnicas têm sido descritas, incluindo cirurgia, punção percutânea do cisto renal seguida por injeção de agentes esclerosantes e procedimentos endoscópicos⁴⁹.

Em 1967, Kroop et al.⁵⁰ relataram uma taxa de mortalidade de 3% e uma morbidade de 30% em pacientes submetidos a cirurgia por cistos renais. Embora essas taxas tenham diminuído nos últimos anos, outros procedimentos menos invasivos têm sido utilizados para tratamento, como técnicas de aspiração-escleroterapia e endoscópica. A técnica de aspiração-escleroterapia só deve ser utilizada em caso de cistos periféricos; é contra-

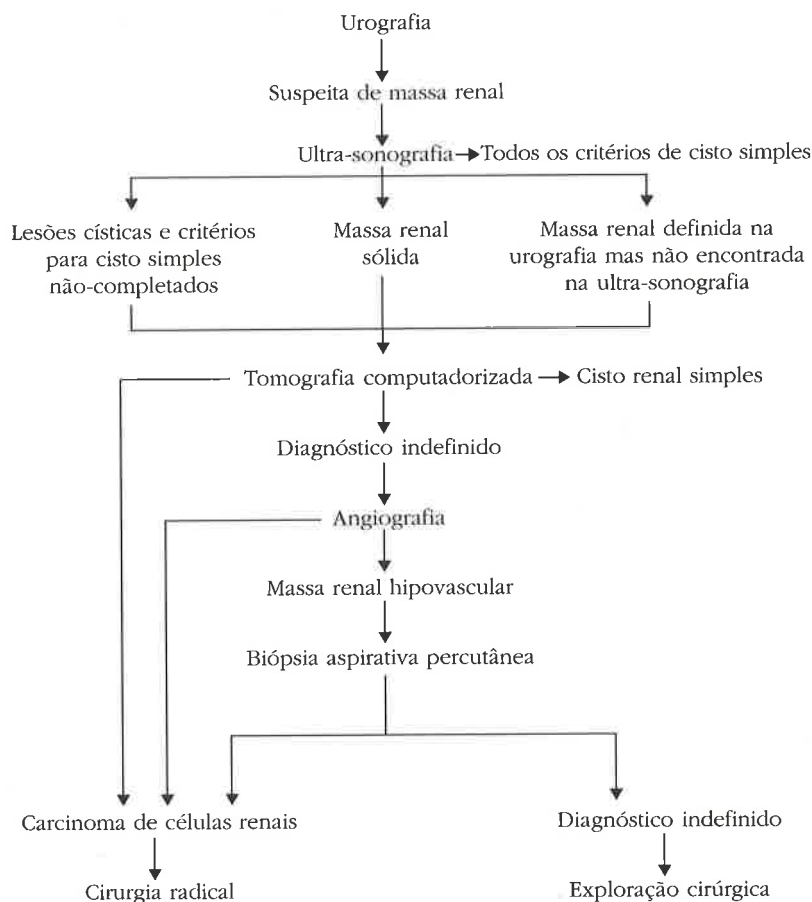


Figura 44.1 – Proposta de fluxograma na avaliação radiológica de massas renais (adaptado de Wahlqvist)⁴⁷.

indicada em cistos peripelvicos devido ao alto risco de inflamação local e dano do sistema coletor⁵¹. Adicionalmente, não tem sido descrita como procedimento eficiente em pacientes com grandes cistos renais⁴⁹.

Ressecção percutânea da parede de cistos periféricos usando instrumentos endourológicos vem a ser uma técnica pouco invasiva com substancial taxa de sucesso. Hubner et al.⁵² e Gelet et al.⁴⁹ relataram que o procedimento foi bem-sucedido, usando ressecção percutânea de cistos renais, em 57 a 60% dos pacientes. Recorrência de 7 a 15% após um seguimento de 19 meses e cistos residuais em 7 de 20 pacientes foi observada, porém todos os pacientes ficaram assintomáticos. Não foram detectadas complicações como infecção, sangramento, síndrome de ressecção transuretral e lesões do trato urinário superior. Considerando as seqüelas tardias, não foram observadas, em estudos ultra-sonográficos, alterações no pa-

rênquima renal, tecido perirrenal ou retroperitônio após um seguimento médio em torno de 46 meses.

A recorrência dos cistos pode decorrer de ressecção ineficiente ou interpretação errônea de achados radiológicos; considerando o intervalo de seguimento, observa-se recorrência em geral dentro de uma a seis semanas. Tem-se evidenciado que os casos de recorrência ou cistos renais residuais podem ser tratados por ressecção percutânea repetida, sem aumentar o risco de complicações.

Uma vez confirmado que se trata de cisto simples, recomenda-se a realização de controle ultra-sonográfico, a intervalos regulares, em geral a cada seis meses³³, avaliando-se crescimento, eventuais mudanças nas características intrínsecas do cisto e repercussões sobre outras estruturas renais, dentre outros aspectos, definindo assim a manutenção da conduta ou, quando necessário, complementação da investigação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFIA

1. BRANCH CF: Some observations on solitary cysts of the kidney. *J Urol* 21:451-453, 1929.
2. LANG EK: The accuracy of roentgenographic techniques in the diagnosis of renal mass lesions. *Radiology* 98:119-128, 1971.
3. WAHLQVIST L, GRUMSTEDT B: Therapeutic effect of percutaneous puncture of simple renal cyst. Follow-up investigation of 50 patients. *Acta Chir Scand* 132:340-347, 1966.
4. LAUKS Jr SP, McLACHLAN MSF: Aging and simple cysts of the kidney. *Br J Radiol* 54:12-14, 1981.
5. WAHLQVIST L: Cystic disorders of the kidney: review of pathogenesis and classification. *J Urol* 97:1-6, 1967.
6. HEPPLER AB: Solitary cysts of the kidney: a report of seven cases and observations on the pathogenesis of these cysts. *Surg Gynecol Obstet* 50:668-687, 1930.
7. HEGGO O: A microdissection study of cystic disease of the kidneys in adults. *J Pathol Bacteriol* 91:311-315, 1966.
8. BAERT L, STEG A: Is the diverticulum of the distal and collecting tubules a preliminary stage of simple cysts in the adult? *J Urol* 118:707-710, 1977.
9. AMIS Jr ES, CRONAN JJ: The renal sinus: an imaging review and proposed nomenclature for sinus cysts. *J Urol* 139:1151-1159, 1988.
10. MORAG B, RUBINSTEIN ZJ, HERTZ M, SOLOMON A: Computed tomography in the diagnosis of renal parapelvic cysts. *J Comput Assist Tomogr* 7:833-836, 1983.
11. STEG A: Renal cysts.II. Chemical and dynamic study of cystic fluid. *Eur Urol* 2:164-167, 1976.
12. AMIS Jr ES, CRONAN JJ, YODER IC, PFISTER RC, NEWHOUSE JH: Renal cysts: curios and caveats. *Urol Radiol* 4:199-209, 1982.
13. BJERLE P, LINDQVIST B, MICHAELSON G: Pressure measurements in renal cysts. *Scand J Clin Lab Invest* 27:135-138, 1971.
14. DEREZIC D, CECUK LJ: Hydrostatic pressure within renal cysts. *Br J Urol* 54:93-94, 1982.
15. JACOBSSON L, LINDQVIST B, MICHAELSON G, BJERLE P: Fluid turnover in renal cysts. *Acta Med Scand* 202: 327-329, 1977.
16. STEG A: Renal cysts in adults.III. Clinical aspects and diagnostic approach, based on the analysis of 1,342 cases. *Eur Urol* 2:209-212, 1976.
17. AMAR AD, DAS S: Surgical management of benign renal cysts causing obstruction of renal pelvis. *Urology* 24:429-433, 1984.
18. EVANS AT, COUGHLIN JP: Urinary obstruction due renal to renal cysts. *J Urol* 103:277-280, 1970.
19. HINMAN F: Obstructive renal cysts. *J Urol* 119:681-683, 1978.
20. ROCKSON SG, STONE RA, GUNNELLS Jr J: Solitary renal cyst with segmental ischemia and hypertension. *J Urol* 112:550-552, 1974.
21. PITTS Jr WR, KAZAM E, GERSHOWITZ M, MUECKE EC: A review of 100 renal and perinephric sonograms with anatomic diagnoses. *J Urol* 114:21-26, 1975.
22. ELKIN M, BERNSTEIN J: Cystic diseases of the kidney-radiological and pathological considerations. *Clin Radiol* 20:65-82, 1969.
23. SPENCE HM, SINGLETON R: Cysts and cystic disorders of the kidney: types, diagnosis, treatment. *Urol Survey* 22:131-132, 1972.
24. BRAASCH WF, HENDRICK JA: Renal cysts, simple and otherwise. *J Urol* 51:1-10, 1944.
25. WALSH A: Solitary cyst of the kidney and its relationship to renal tumour. *Brit J Urol* 23:377-380, 1951.
26. EMMETT JL, LEVINE SR, WOOLNER LB: Co-existence of renal cyst and tumour: incidence in 1,007 cases. *Brit J Urol* 35:403-410, 1963.
27. AMBROSE SS, LEWIS EL, O'BRIEN DPH, WALTON KN, ROSS JR: Unsuspect renal tumors associated with renal cysts. *J Urol* 117:704-707, 1977.
28. MURPHY JB, MARSHALL FF: Renal cyst versus tumor: a continuing dilemma. *J Urol* 123:566-569, 1980.
29. LIVINGSTON Jr WD, COLLINS TL, NOVICKI DE: Incidental renal mass. *Urology* 17:257-259, 1981.
30. LANG EK: Coexistence of cyst and tumour in the same kidney. *Radiology* 101:7-16, 1971.
31. KISSANE JM: The morphology of renal cystic disease. *Perspect Nephrol Hypertens* 4:31-63, 1976.
32. GIBSON TE: Interrelationship of renal cysts and tumors:report of three cases. *J Urol* 71:241-252, 1954.
33. POLLACK HM, BANNER MP, ARGER PH, PETERS J, MULHERN CB, COLEMAN BG: The accuracy of gray-scale renal ultrasonography in differentiating cystic neoplasms from benign cysts. *Radiology* 143:741-745, 1982.
34. MAROTTI M, HRICAK H, FRITZSCHE P, CROOKS LE, HEDGCOCK MW, TANAGHO EA: Complex and simple renal cysts: Comparative evaluation with MR imaging. *Radiology* 162:679-684, 1987.
35. AMIS ES, CRONAN JJ, PFISTER RC: Needle puncture of cystic renal masses: A survey of the society of uro-radiology. *AJR Am J Roentgenol* 148:297-299, 1987.
36. LEVINE E, HUNTRAKOON M, WETZEL LH: Small renal neoplasms: Clinical, pathologic, and imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 153:69-73, 1989.
37. KUNIN M: Renal masses considered indeterminate on computed tomography. *Radiology* 146:260-261, 1983.
38. PATTERSON J, LOHR D, BRISCOE C, BRISCOE G, FLANIGAN RC: Calcified renal masses. *Urology* 39:353-356, 1987.
39. COLEMAN BG, ARGER PH, MINTZ MC: Hyperdense renal masses: A computed tomographic dilemma. *AJR Am J Roentgenol* 143:291-294, 1984.
40. LEVINE E, GRANTAM JJ: High-density renal cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease demonstrated by CT. *Radiology* 154:477-482, 1985.
41. CURRY NS, BROCK G, METCALF JS: Hyperdense renal mass: Unusual CT appearance of a benign renal cyst. *Urol Radiol* 4: 33-35, 1984.
42. BOSNIAK MA: The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 158:1-10, 1986.
43. ROSENBERG ER, KOROBKIN M, FOSTER W: The significance of septations in a renal cyst. *AJR Am J Roentgenol* 144:593-595, 1985.
44. FOSTER WL, HALVORSEN RA, DUÑNICK NR: The clandestine renal cell carcinoma: Atypical appearances and presentations. *Radiographics* 5:175-192, 1985.
45. HARTMAN DS, DAVIS CJ, JOHNS T: Cystic renal cell carcinoma. *Urology* 28:145-153, 1986.
46. ZEMAN RK, CRONAN JJ, ROSENFELD AT: Computed tomography of renal masses: pitfalls and anatomic variants. *Radiographics* 6:351-372, 1986.
47. WAHLQVIST L: Factors of importance for primary surgical therapy in renal carcinoma nephrectomy and kidney resection. *Scan J Urol Nephrol* 3 (Suppl 4):7-46, 1969.
48. RICHTER S, KARBEL G, BECHAR L, PIKIELNY S: Should a benign renal cyst be treated? *Brit J Urol* 55:457-459, 1983.
49. GELET A, SANSEVERINO R, MARTIN X, LEVEQUE JM, DUBERNARD JM: Percutaneous treatment of benign renal cysts. *Eur Urol* 18:248-252, 1990.
50. KROOP KA, GRAYHACK JT, WENDEL RM, DAHL DS: Morbidity and mortality of renal exploration for cyst. *Surg Gynecol Obstet* 125:803-806, 1967.
51. MERETYK S, ALBALA DM, KAVOUSSI LR, CLAYMAN RV: Endosurgery: noncalculus application in the upper urinary tract. *Monogr Urol* 12:68-69, 1991.
52. HUBNER WA, PFAB R, PORPACZY P, HARTUNG R: Renal cyst: percutaneous resection with standard urologic instruments. *J Endourol* 4:61-62, 1990.

BASES MOLECULARES DAS DOENÇAS RENAIS POLICÍSTICAS GENÉTICAS

Luiz Fernando Onuchic



INTRODUÇÃO

Cistos renais são cavidades preenchidas por fluido e revestidas por uma camada única de células epiteliais. Variam de estruturas microscópicas a grandes formações císticas e podem surgir em qualquer porção do túbulo renal. Os cistos podem ser únicos ou múltiplos e acometer os rins uni ou bilateralmente. O desenvolvimento destas anormalidades estruturais em substituição ao parênquima renal normal freqüentemente acarreta disfunção funcional do órgão. Tais dilatações císticas podem ser adquiridas ou associar-se a patologias hereditárias ou congênitas. As doenças renais policísticas perfazem um subgrupo dentro destas enfermidades, onde os cistos se distribuem amplamente pelo córtex e/ou medula de ambos os rins.

As doenças renais policísticas genéticas constituem um grupo de moléstias de grande impacto médico e socioeconômico. As enfermidades autossômicas dominantes incluem a doença de rim policístico autossômica dominante (ADPKD, "autosomal dominant polycystic kidney disease"), o complexo esclerose tuberosa (TSC, "tuberous sclerosis complex"), a doença de von Hippel-Lindau (VHL) e uma forma de doença cística medular. As principais patologias autossômicas recessivas, por sua vez, são a doença de rim policístico autossômica recessiva (ARPKD, "autosomal recessive polycystic kidney disease") e as formas recessivas de doença cística medular/nefronoftise (MCDNP, "medullary cystic disease/nephronophthisis"). A doença de rim policístico autossômica dominante constitui-se numa das doenças hereditárias humanas mais comuns e certamente na patologia renal monogenética mais comum, com uma prevalência de 1:1.000¹. Apresenta penetrância de quase 100% (virtualmente todo portador

do gene que sofreu mutação desenvolverá manifestações da doença ao longo da vida) e constitui-se em uma causa freqüente de doença renal em fase final. Aproximadamente a metade dos indivíduos acometidos pela moléstia desenvolvem insuficiência renal em estágio final até os 60 anos de idade, perfazendo de 4 a 5% da população americana em diálise crônica. Embora suporte dialítico e transplante renal sejam medidas terapêuticas fundamentais a esta população de pacientes, ainda não dispomos, em nossos dias, de alternativas terapêuticas capazes de prevenir, bloquear ou controlar o processo de cistogênese renal.

TSC e VHL são patologias de prevalências mais baixas, respectivamente 1:6.000 e 1:31.000 a 85.000. O envolvimento renal é comum na esclerose tuberosa, incluindo angiomiolipomas, cistos e, excepcionalmente, carcinoma de células renais². As lesões renais da doença de von Hippel-Lindau, por sua vez, compreendem carcinoma de células renais e cistos³.

A ARPKD constitui-se numa das doenças renais hereditárias mais importantes da infância. Sua incidência é estimada em 1:20.000⁴ e suas características básicas incluem aumento simétrico e bilateral dos rins, associado a dilatação difusa e radial dos ductos coletores, disgenesia biliar e fibrose portal⁵. Insuficiência renal progressiva e hipertensão portal constituem-se em complicações comuns desta enfermidade. A nefronoftise juvenil (NPH) é uma doença autossômica recessiva, que se caracteriza pelo desenvolvimento de pequenos cistos na junção corticomedular e medula renais e por inflamação e fibrose tubulointersticiais. Esta moléstia constitui-se numa importante causa de insuficiência renal crônica nas duas primeiras décadas de vida⁶.

Cistos renais podem ser observados num número apreciável de patologias humanas e de modelos animais. Tais observações sugerem que a cistogênese e a expansão cística devam ser secundárias a alterações em várias vias bioquímicas de sinalização, potencialmente interligadas. Três elementos básicos caracterizam a formação do cisto: proliferação das células epiteliais de revestimento cístico, acúmulo intracístico progressivo de fluido e reestruturação da matriz extracelular, levando a anormalidades da membrana basal. Ao longo dos últimos 12 anos, importantes descobertas permitiram os primeiros passos rumo à compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos neste processo. Resultados recentes sugerem que a cistogênese possa decorrer de alterações nos mecanismos de adesão celular. Embora o mecanismo de ação da policistina, o produto do gene PKD1, responsável pela grande maior parte dos casos da ADPKD, permaneça desconhecido, é provável que esta proteína esteja envolvida na regulação do crescimento celular e morfogênese tubular. Esta nova realidade científica transformou as doenças renais policísticas hereditárias numa área de interesse médico-científico crescente, diante das possibilidades futuras de intervenção terapêutica. Neste capítulo, os mecanismos moleculares deste subgrupo de doenças serão revistos, juntamente às suas perspectivas futuras.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PATOLÓGICAS

Dado seu padrão de herança autossômico dominante, o(a) filho(a) de um indivíduo afetado pela ADPKD apresenta 50% de chance de herdar o cromossomo carreador do gene que sofreu mutação. Os cistos desenvolvem-se numa fração bastante reduzida dos néfrons, num processo focal que se inicia ainda *in utero* e se estende ao longo da vida do paciente. Nesta doença, a cistogênese ocorre a partir de todos os segmentos tubulares renais. As manifestações clínicas iniciam-se tipicamente nas 3^a e 4^a décadas de vida, embora a doença possa ocasionalmente se manifestar na infância. Sua variabilidade fenotípica é acentuada, tanto em nível inter e intrafamiliar, como em nível intra-renal. O tamanho renal pode variar amplamente, de normal ou discretamente aumentado, em fases precoces da doença, a intensamente aumentado. Quando evoluem ao estágio final de doença renal, freqüentemente os rins são maciçamente aumentados, com um grande número de cistos destruindo a estrutura do órgão. Complicações decorrentes da doença renal da ADPKD incluem ainda hematúria, hemorragia renal, infec-

ções, nefrolitíase e dor⁷. Embora a maior parte dos indivíduos acometidos pela doença procure atenção médica devido ao envolvimento renal, a ADPKD é uma doença sistêmica com manifestações que podem incluir cistos hepáticos ou pancreáticos, aneurismas cerebrais, anormalidades valvulares cardíacas e divertículo de cólon¹. As manifestações clínicas e anatomopatológicas básicas da ADPKD encontram-se sumarizadas na tabela 45.1.

A esclerose tuberosa consiste numa enfermidade sistêmica caracterizada por hamartomas em múltiplos órgãos, incluindo cérebro, pele, rins, "retina", coração, pulmões, "ossos" e fígado⁸. Manifestações neurológicas e dermatológicas, tais como convulsões, retardo mental, dificuldade de aprendizado, autismo, angiofibromas faciais, fibromas periungueais, manchas chagré e máculas hipocrômicas são particularmente comuns nesta doença. As manifestações renais são comuns, incluindo angiomiolipomas (cerca de 50% dos pacientes) e cistos (aproximadamente 30%)², além de um risco aumentado de desenvolvimento de carcinoma de células renais (Tabela 45.1). Duas características distinguem TSC de outras síndromes neoplásicas familiares: os tumores da TSC são particularmente raros na população geral e os hamartomas raramente progridem à malignidade. Embora as características macroscópicas e radiológicas das formações císticas se assemelhem às da ADPKD, seu início clínico é freqüentemente mais precoce. Além disto, segundo alguns autores, as células eosinofílicas hipertróficas do epitélio cístico são uma característica única da doença.

A síndrome de von Hippel-Lindau caracteriza-se pela combinação de tumores vasculares e sólidos, benignos e malignos, e cistos, em vários sistemas diferentes. Suas manifestações incluem hemangioblastomas de cerebelo, retina e medula espinal, carcinoma de células renais, feocromocitoma e tumor pancreático, além de cistos renais isolados ou múltiplos, cistos pancreáticos, hepáticos ou de epidídimo (Tabela 45.1)⁹. Os tumores são com freqüência bilaterais ou múltiplos e as causas mais comuns de óbito incluem o carcinoma de células renais e hemangioblastoma cerebelar. Os carcinomas de células renais da VHL são do subtipo de células claras e freqüentemente se associam a cistos. Embora o surgimento de manifestações da doença usualmente ocorra na fase adulta, sua idade de apresentação clínica pode variar amplamente (4 a 65 anos), geralmente através de sintomas visuais e neurológicos. O risco cumulativo de um paciente com VHL desenvolver hemangioblastoma de cerebelo ou retina ou carcinoma de células renais até os 60 anos excede 70%, enquanto 76% dos pacientes desenvolvem cistos renais.

Tabela 45.1 – Doenças renais policísticas genéticas: características clínicas e patológicas.

Doença	Herança	Prevalência	Patologia renal	Idade de início clínico	Métodos de diagnóstico	Manifestações renais	Manifestações extra-renais
ADPKD	Autossômica dominante	1:1.000	Todos os segmentos do néfron. Cistos de tamanho variável, com frequência maiores que 1cm	Usualmente adultos. Ocasionalmente mais cedo	Ultra-sonografia, "linkage"	Infecções, hematuria, hemorragia, nefrolitíase, dor, insuficiência renal	Cistos hepático, aneurismas intracranianos, hipertensão, valvulopatias cardíacas, divertículos colônicos. Ocasionalmente cistos pancreáticos
Complexo esclerose tuberosa	Autossômica dominante	1:6.000	Todos os segmentos do néfron; cistos variam de microscópicos a maiores de 1cm. Frequentes angiomiolipomas, risco aumentado de carcinoma de células renais	Infância e período adulto	Ultra-sonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio, "linkage"	Tumores, cistos, sangramento, insuficiência renal	Hamartomas de pele, SNC, retina, coração, pulmões, ossos e fígado. Convulsões, retardo mental, autismo, arritmias cardíacas
Doença de von Hippel-Lindau	Autossômica dominante	1:31.000-85.000	Cistos macroscópicos predominantes em córtex; carcinoma de células renais	Variável; usualmente adultos	Ultra-sonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio, "linkage", teste gênico direto	Carcinomas renais. Insuficiência renal ocasional	Hemangioblastomas de SNC e retina; feocromocitoma; tumores de pâncreas; cistos em vários órgãos
ARPKD	Autossômica recessiva	1:20.000	Acometimento difuso dos ductos coletores; cistos geralmente pequenos, menores que 0,5cm	Criança; raramente adultos jovens	Ultra-sonografia, biópsia hepática ou renal ocasionais, "linkage"	Rins bastante aumentados, insuficiência renal, hematuria, distúrbio de concentração	Fibrose de fígado, hipertensão portal, hipertensão arterial, distúrbios respiratórios
Doença cística medular/Nefronofise	Autossômica recessiva		Surgem nos túbulos convolutos distais; cistos pequenos medulares e na junção corticomedular; nefrite intersticial	Duas primeiras décadas da vida	Ultra-sonografia, tomografia computadorizada, biópsia renal, teste gênico direto (para NPH1) "linkage" (a NPH1)	Insuficiência renal, déficit de concentração urinária, poliúria	Retardo de crescimento
Senior-Loken:							
	Autossômica recessiva	Rara	Idem	Idem	Idem	Idem	Retinopatia pigmentosa
	Autossômica dominante	Rara	Idem	Adultos	Idem	Idem	Normal

BASES GENÉTICAS E MOLECULARES DAS DOENÇAS

DOENÇA DE RIM POLICÍSTICO AUTOSSÔMICA DOMINANTE

ADPKD, uma entidade geneticamente heterogênea

Estudos de "linkage" realizados em famílias com ADPKD estabeleceram que esta doença apresenta pelo menos três formas geneticamente distintas. ADPKD1, a forma mais comum, responsabiliza-se por 85 a 95% dos casos e seu gene, PKD1, localiza-se no cromossomo 16p13.3¹². Um segundo locus, PKD2, mapeado ao cromossomo 4q21-23^{13,14}, engloba a quase totalidade dos demais casos, incluindo de 5 a 15% dos pacientes com ADPKD. Para os demais casos da ADPKD, contudo, presentes num restrito número de famílias, a ligação genética ainda não foi estabelecida^{15,16,17}. As diferentes formas genéticas da ADPKD são indistinguíveis fenotipicamente, tanto quanto às manifestações renais como extra-renais. A ADPKD2, no entanto, tende a ser mais branda que a ADPKD1¹⁸. Pacientes com ADPKD2 apresentam tendência a uma sobrevida mais longa, diagnóstico mais tardio, um menor risco de progressão à insuficiência renal, um menor número de cistos renais por ocasião do diagnóstico e menor propensão à hipertensão arterial. No pequeno número de família não-ligadas a PKD1 e PKD2, atualmente denominadas ADPKD3, a doença aparentemente apresenta uma severidade semelhante à da ADPKD1.

Em função destes resultados, o estado carreador do gene pode ser determinado antes da detecção de cistos renais em famílias informativas, tanto para PKD1 como para PKD2. Os testes de DNA apóiam-se na segregação de marcadores genéticos polimórficos com a doença e podem ser aplicados em parentes de indivíduos acometidos por ADPKD1 ou ADPKD2, no processo de seleção de doadores potenciais para transplante renal relacionado.

Identificação dos genes PKD1 e PKD2

Apesar da extensa investigação científica acerca da fisiopatologia desta doença, seu mecanismo patogênico primário ainda não é conhecido. Seu padrão de herança, contudo, possibilitou que investigadores pudessem progredir rumo ao isolamento dos genes associados à doença, através de técnicas puramente genéticas. Este processo se inicia através de estudos de "linkage" realizados com marcadores genéticos polimórficos. Se a aná-

A doença de rim policístico autossômica recessiva apresenta envolvimento renal, bilateral e largamente simétrico, e hepático (Tabela 45.1). Suas características anatomopatológicas incluem dilatações radiais fusiformes ou cilíndricas dos ductos coletores, da medula ao córtex renal, e fibrose portal e interlobular, acompanhada por hiperplasia ductal biliar e hipoplasia dos pequenos ramos venosos portais. A ARPKD manifesta-se usualmente no começo da infância, embora apresente um espectro clínico bastante variável. Suas manifestações iniciais mais comuns são rins palpáveis e fígado aumentado, seguidos por insuficiência respiratória, hipertensão e infecções do trato urinário. Oligodrâmnio pode desenvolver-se devido à deterioração intra-uterina da função renal, levando ao fenótipo de Potter. Na forma perinatal severa da doença, a disfunção respiratória provavelmente decorre do aumento dos rins, usualmente levando ao óbito horas após o nascimento. Cerca de 90% dos ductos coletores encontram-se dilatados na forma neonatal, enquanto nas formas mais leves e tardias apenas 10 a 60% dos mesmos são envolvidos, com surgimento potencial de cistos macroscópicos. Uma porção considerável dos pacientes apresenta sinais clínicos ou ultra-sonográficos de fibrose hepática, evolui à falência renal final e/ou apresenta retardo de crescimento¹⁰. O prognóstico dos pacientes que sobrevivem aos primeiros meses de vida é sensivelmente melhor. Insuficiência renal e envolvimento hepático tornam-se problemas capitais na medida em que a sobrevida aumenta. Nas formas mais tardias da doença, as manifestações hepáticas incluem hipertensão portal e sangramento gastrointestinal oriundo de varizes esofágicas.

A nefronoftise juvenil familiar, também conhecida como doença cística medular renal recessiva, constitui-se numa importante causa de insuficiência renal crônica da infância. Suas alterações anatomopatológicas básicas incluem nefropatia tubulointersticial crônica, com espessamento característico da membrana basal tubular e formação de cistos medulares¹¹. Seu primeiro sintoma consiste na redução da capacidade de concentração urinária, seguida da redução progressiva da função renal (Tabela 45.1). A doença renal em fase final, por sua vez, geralmente ocorre durante o período de adolescência. A síndrome de Bardet-Biedl constitui-se num grupo de entidades com patologia renal semelhante à observada na MCDNP. Apresenta, contudo, uma gama de outras manifestações, incluindo retardo mental, retinite pigmentosa, obesidade, hipogonadismo e polidactilia ou sindactilia.

lise incluir números suficientes de marcadores e indivíduos, o gene associado à doença pode ser ligado a uma região cromossômica específica e localizado fisicamente em intervalos de aproximadamente 1 MB. Várias metodologias podem então ser empregadas na construção do mapa de transcrição da região de interesse. A detecção de variantes específicas à doença presentes no código genético expresso e com significado biológico, em última instância, permitirá a identificação do gene alterado. A análise estrutural e funcional de seu produto, por fim, poderá permitir avanços significativos no entendimento da patogênese da doença.

No caso particular de PKD1, o mapeamento ao braço curto do cromossomo 16 foi estabelecido por ligação ao *locus* da alfa globina¹². Seu intervalo genômico, contendo cerca de 500kb, abrigava aparentemente mais de 20 genes, a maioria expressa em múltiplos tecidos. A priorização dos genes a serem analisados, baseada em suas prováveis funções, não se mostrou particularmente de grande auxílio neste processo. Vários deles codificavam produtos compatíveis com modelos teóricos de cistogênese. Uma informação adicional surgida ao longo do processo de clonagem posicional, no entanto, acelerou sua identificação. Uma translocação envolvendo os cromossomos 16 e 22 foi descoberta numa família portuguesa contendo casos de ADPKD e TSC. Mãe e filha, com translocações balanceadas, apresentavam fenótipo de ADPKD, enquanto o filho, portador desta translocação não-balanceada, com perda da ponta do braço curto do cromossomo 16 e de parte do cromossomo 22, apresentava fenótipo de TSC e de ADPKD (Fig. 45.1)¹⁹. Outra peça de auxílio incluía o recente mapeamento do gene TSC2 à região PKD1²⁰. Uma possível explicação para estas observações, posteriormente confirmada, estabelecia que a translocação dividisse em duas partes o gene PKD1, enquanto a deleção da ponta do cromossomo 16, presente no filho do casal, se associaria à perda de uma das cópias do gene TSC2 (Fig. 45.1). De fato, uma vez caracterizada a área de ruptura no cromossomo 16, verificou-se que a translocação interrompia um gene que codificava um enorme transcrito de aproximadamente 14kb¹⁹. A secção desta mensagem, por sua vez, criava um novo RNAm de 9kb nos membros da família que albergavam a translocação. A identificação de mutações neste gene em pacientes com ADPKD1 de outros pedigrees provou, por fim, que o gene clivado era de fato PKD1. A análise de grandes deleções sobrepostas, encontradas em outros pacientes com TSC2, associada à identificação de mutações intragêni-

cas, permitiu que o gene TSC2 fosse também identificado²¹. A caracterização desta região genômica revelou que os genes PKD1 e TSC2 dispõem-se imediatamente adjacentes um ao outro, em orientação caudo-caudal, com seus sítios de poliadenilação separados por apenas 60bp²².

O gene PKD2 também foi identificado por clonagem posicional²³. Inicialmente, o intervalo genômico PKD2 foi coberto por um "contig" de cromossomos artificiais de levedura (YACs, "yeast artificial chromosomes") e por um mapa de alta densidade de STSs ("sequence tag sites"). Análises genéticas baseadas em marcadores polimórficos permitiram o refinamento progressivo deste intervalo. A construção de um "contig" de cosmídeos e P1s de cerca de 680kb (com um "gap" inferior a 40kb), compreendendo a região PKD2, foi então utilizada para a obtenção de cDNAs (DNAs complementares) no intervalo de interesse. Os clones de cDNA foram seqüenciados e analisados por métodos computacionais usando-se as bases de dados disponíveis. Um dos cDNAs isolados apresentou uma porção com homologia ao gene PKD1 no nível da seqüência de aminoácidos e um padrão de expressão por Northern com expressão forte em ovário, rins fetal e adulto, testículo, intestinos delgado e grosso e pulmão fetal. Tais características fizeram deste gene um forte candidato a PKD2. Mutações neste gene do tipo "nonsense", por fim, se segregaram com a doença em três famílias com ADPKD²³. Descobria-se, assim, o gene PKD2.

Os genes PKD1 e PKD2

No artigo de identificação do gene PKD1 pelo Consórcio Europeu da Doença de Rim Policístico, a seqüência obtida de seu transcrito foi apenas parcial, incluindo 5,7kb na porção 3'¹⁹. Sua caracterização completa foi intensamente dificultada pelo fato de que uma porção de cerca de 73% do gene, localizada na porção 5', é duplicada em pelo menos três outras cópias agrupadas na região cromossômica 16p13.1 (Fig. 45.2). Estes outros *loci* também são transcritos e apresentam uma homologia a PKD1 superior a 95% em suas porções compartilhadas. Ainda não sabemos, contudo, se seus RNAs são traduzidos em proteínas ou derivam de pseudogenes não-funcionais.

As seqüências genômicas completas do gene PKD1 e de seu transcrito maduro foram posteriormente obtidas. Por meio da análise computacional da seqüência genômica de PKD1, o Consórcio Americano de PKD1 procurou identificar seus exons e propor um modelo de RNAm²⁴. O Consórcio Internacional da Doença de Rim Policísti-

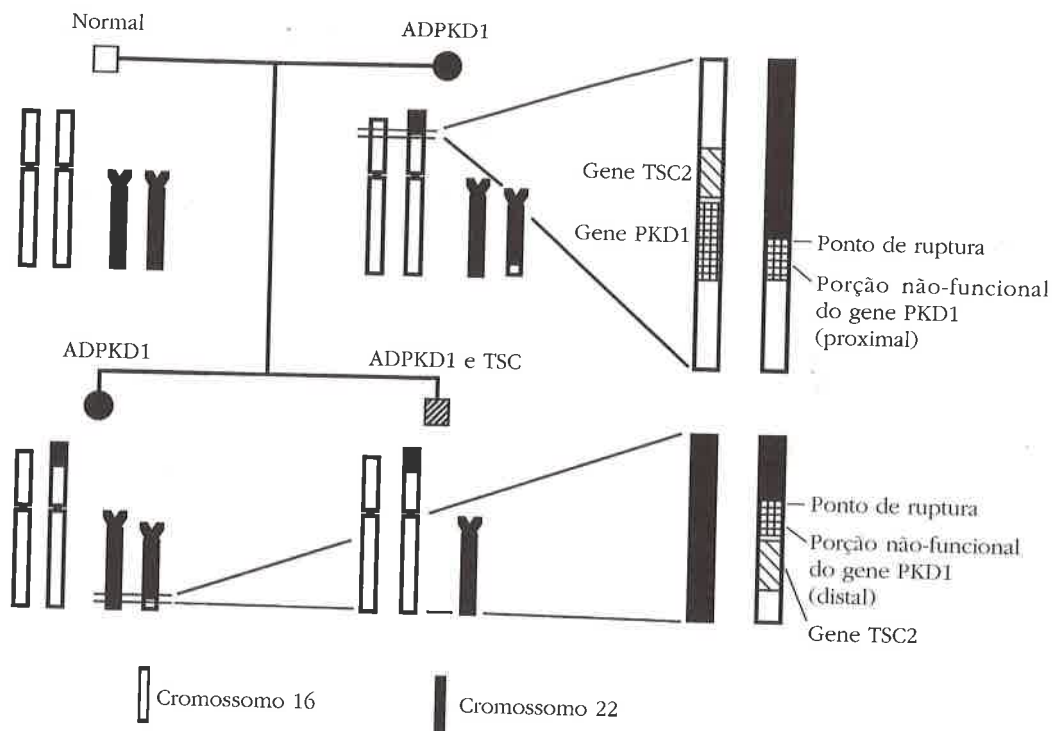


Figura 45.1 – Uma translocação entre os cromossomos 16 e 22 identifica o gene PKD1. No pedigree exibido, mãe e filha apresentavam o fenótipo ADPKD, o pai era normal e o filho apresentava manifestações clínicas combinadas de ADPKD e TSC. A análise citogenética revelou a presença de uma translocação entre os cromossomos 16p13.3 e 22q11.21 nos três membros doentes. Esta translocação mostrou-se balanceada nos membros portadores do fenótipo único ADPKD, enquanto o indivíduo com fenótipo combinado ADPKD/TSC apresentou-a não-balanceada, o que resultou na perda de uma das cópias de 16p13.3-16pter e de 22q11.21-22pter. A suposição, a seguir verificada, era de que o gene PKD1 fora partido no ponto de ruptura, levando ao fenótipo ADPKD nos três pacientes portadores da translocação. O gene TSC2, por sua vez, localizado no cromossomo 16p distalmente ao gene PKD1, teve uma de suas cópias perdidas apenas no membro onde a translocação não fora balanceada. Este indivíduo, portanto, foi o único a apresentar a associação do fenótipo TSC ao de ADPKD. Figura reproduzida com permissão de Onuchic LF. Doenças císticas renais. Prática em Nefro-Urologia, Schor N e Srougi M (editores), São Paulo, Editora Sarvier, no prelo.

Estrutura genômica do gene PKD1

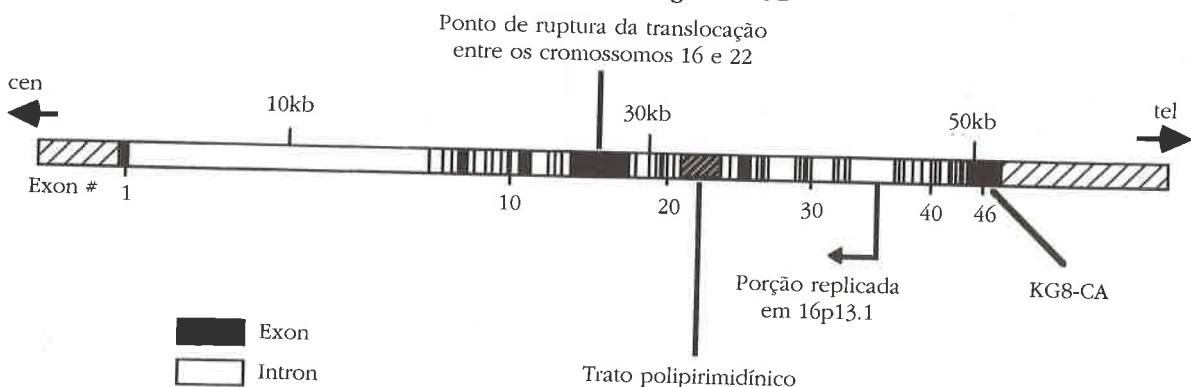


Figura 45-2 – O gene PKD1 compreende um segmento genômico de aproximadamente 53kb e codifica um RNAm de 14,2kb. A maior parte do gene, localizada em sua porção 5', encontra-se replicada pelo menos três vezes em 16p13.1. Sua porção 3', no entanto, é específica a 16p13.3. A translocação observada na família portuguesa clivou o gene PKD1, criando um novo mRNA de 9,0kb. O polimorfismo microsatélite KG8-CA, contendo uma seqüência repetitiva do dinucleotídeo CA, pode ser utilizado na avaliação haplotípica de parentes assintomáticos de pacientes com ADPKD1. O trato polipirimidínico presente no intron 21 contém 2,5kb, constituído-se numa estrutura extremamente incomum. Estudos de seu possível papel na provável hipermutabilidade do gene PKD1 encontram-se em andamento. Figura adaptada com permissão de Onuchic LF. Doenças císticas renais. Prática em Nefro-Urologia, Schor N e Srougi M (editores), São Paulo, Editora Sarvier, no prelo.

co, por sua vez, comparou vários cDNAs à sequência genômica e deduziu uma provável sequência completa do transcrito PKD1²⁵. Finalmente, utilizando uma linhagem celular que continha PKD1 mas não os *loci* homólogos, outros autores empregaram uma metodologia de ligação de exons para amplificar e clonar cDNAs certamente oriundos do gene PKD1²⁶. Um "contig" de cDNAs cobrindo completamente o gene foi então obtido, clonado e sequenciado. Tais estudos levaram à conclusão de que o gene PKD1 apresenta um RNAm de aproximadamente 14,2kb e uma estrutura de 46 exons distribuídos por uma região genômica de cerca de 53kb (Fig. 45.2).

O gene PKD2 compreende um segmento genômico de cerca de 68kb e codifica um transcrito de 5,4kb²³. Sua estrutura intron-exon foi recentemente definida, porém sua sequência genômica completa ainda não é conhecida.

As proteínas policistina e policistina 2

A sequência do gene PKD1 codifica uma enorme proteína de 4.302 aminoácidos, denominada policistina, com tamanho predito de 463kDa e ancorada a membranas celulares por vários domínios transmembrana (Fig. 45.3)^{25,26}. Sua extensa porção extracelular contém cerca de 3.000 aminoácidos e inclui regiões homólogas a várias proteínas conhecidas (Fig. 45.3). Próximos à extremidade amino, dois domínios ricos em leucina são flanqueados por regiões ricas em cisteína, formando um motivo frequentemente associado a interações proteína-proteína²⁴. Este motivo é encontrado nas proteínas "Toll", e "slit", envolvidas no processo de embriogênese em *Drosophila* e na família *Trk* de protoncogenes. "Toll" é essencial na determinação da polaridade dorsoventral e "slit", fundamental no processo de neurogênese, enquanto os membros da família *Trk* de receptores

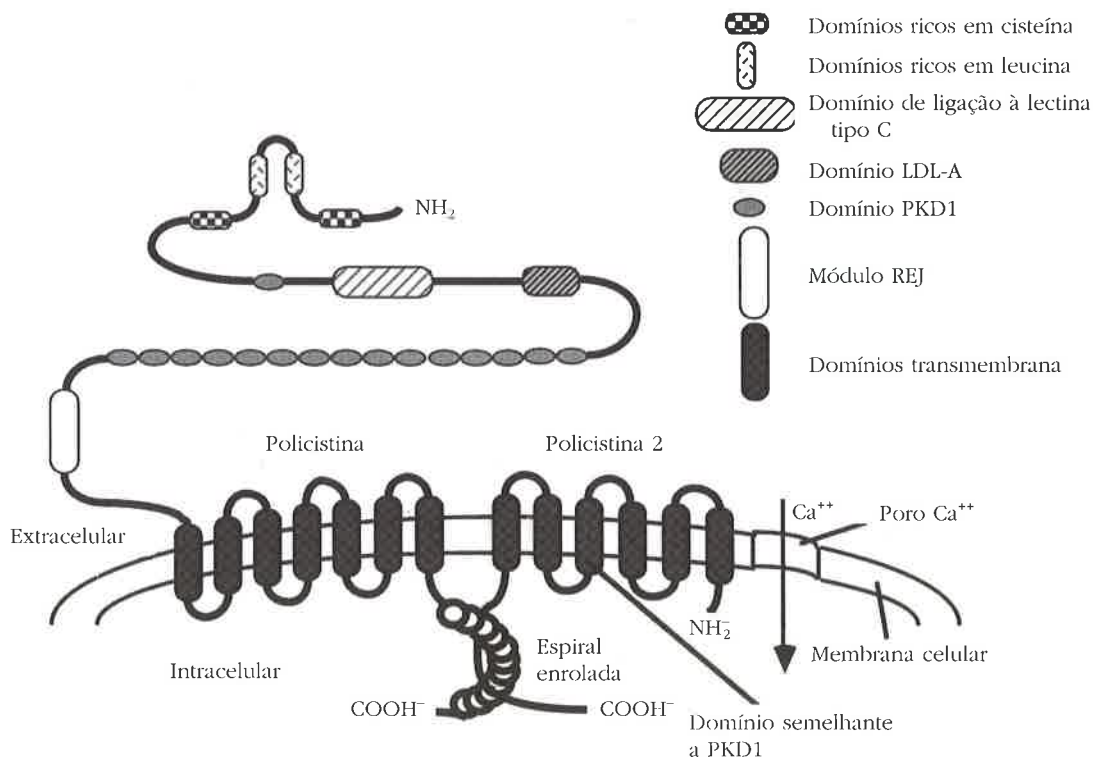


Figura 45.3 – Diagrama conjunto da policistina e da policistina 2, produtos respectivos dos genes PKD1 e PKD2. Policistina é uma proteína transmembrana, aparentemente envolvida em transdução de sinal. Seu enorme componente extracelular contém uma interessante combinação de domínios. Dois domínios ricos em leucina são flanqueados por regiões ricas em cisteína. Juntos, formam um motivo identificado em proteínas que atuam na embriogênese de *Drosophila* e em receptores que se ligam a certos fatores de crescimento. Os domínios PKD1 são similares a motivos encontrados na superfamília das imunoglobulinas. Uma estrutura espiral enrolada ("coiled coil"), presente na cauda intracelular da molécula, interage com a terminação carboxi da policistina 2. O produto de PKD2 constitui-se numa proteína de membrana com aparente atividade de canal iônico, provavelmente canal de Ca^{++} . O módulo REJ da policistina identifica uma área da molécula similar ao receptor para a geléia do óvulo (REJ), este envolvido na reação acrossômica mediada por Ca^{++} no ouriço-do-mar. Em conjunto, estes dados sugerem que a policistina apresente um papel em sinalização mediada por Ca^{++} . Figura adaptada com permissão de Onuchic LF. Doenças císticas renais. Prática em Nefro-Urologia, Schor N e Srougi M (editores), São Paulo, Editora Sarvier, no prelo.

se ligam a fatores de crescimento de nervo. Segue-se um domínio de ligação à lectina tipo C, com conservação de vários dos resíduos normalmente envolvidos na ligação a carboidrato e cálcio.

A próxima região com homologia estabelecida consiste no domínio LDL-A rico em cisteína. Repetições semelhantes a domínios encontrados em imunoglobulinas vêm a seguir, perfazendo uma extensa região da porção extracelular da proteína. As cópias deste motivo, também conhecidas como domínios PKD1, dispõem-se num arranjo imediatamente seqüencial que inclui todas, com exceção de uma das unidades. Estas repetições são também observadas em porções extracelulares de receptores e moléculas de adesão celular. Entre estas repetições e os domínios transmembrana encontra-se uma seqüência de 707 aminoácidos com considerável similaridade ao receptor para a geléia do óvulo (REJ, "receptor for egg jelly"), presente na membrana da cabeça do espermatozóide do ouriço-do-mar. A proteína REJ media a etapa inicial de ligação entre espermatozóide e óvulo e participa da reação acrossômica mediada por cálcio²⁷. A topologia e o número dos domínios transmembrana (de 7 a 11) ainda não foram precisamente determinados. Por fim, a porção carboxiterminal da policistina apresenta sítios potenciais de fosforilação que podem participar do controle pós-tradução de sua função. Em conjunto, os motivos identificados na policistina sugerem que ela seja uma glicoproteína de membrana envolvida em interações célula-célula e/ou célula-matriz extracelular, aparentemente atuando como receptor e transdutor de sinal. Desta forma, comunicaria informação de fora para dentro da célula, deflagrando uma resposta intracelular. Por meio da mediação de vias intracelulares, a policistina poderia parar o processo de crescimento celular na medida em que o néfron se aproximasse de seu estágio final de maturação.

O gene PKD2 codifica um produto de 968 aminoácidos e massa molecular predita de 110kDa²³, denominado policistina 2. Esta proteína apresenta seis domínios transmembrana e ambas as porções amino e carboxiterminais intracelulares (Fig. 45.3). Sua análise estrutural demonstra a presença de homologia significativa a canais de cálcio e de sódio ativados por voltagem e uma região de similaridade à policistina. Sua homologia ao canal de cálcio ativado por voltagem alfa 1E é alta para os domínios transmembrana, mas não inclui as porções amino e carboxiterminais. A análise da seqüência de PKD2 demonstra ainda a presença de um motivo "Ef-hand" em sua porção citoplasmática carboxiterminal. Um estudo recente mostrou, *in vitro*, que este motivo é capaz de

se ligar a cálcio. Conjuntamente, estes achados sugerem que PKD2 possua atividade de canal de cálcio²³. Com base em sua homologia, é provável que policistina 2 se auto-associe em estruturas tetraméricas, formando um poro pelo qual Ca⁺⁺ possa entrar na célula.

Policistina e policistina 2 são provavelmente membros de uma via biomolecular comum

As características clínicas da ADPKD1 e da ADPKD2 sugeriam que os produtos de seus respectivos genes pudessem participar de uma via biomolecular comum que, uma vez alterada, induziria cistogênese. Estudos recentes reforçam esta suposição, demonstrando que policistina e policistina 2 interagem fisicamente através de suas caudas intracitoplasmáticas curtas (Fig. 45.3)²⁸. Embora a cauda citoplasmática da policistina não apresente homologia relevante a qualquer proteína atualmente conhecida, uma estrutura espiral enrolada (domínio "coiled-coil") potencialmente capaz de mediar interações entre proteínas foi identificada nesta porção da molécula. Tais experimentos mostraram que a interação policistina-policistina 2 depende deste domínio "coiled-coil". Tanto mutações ocorridas naturalmente como artificialmente geradas, presentes em ambos os genes, foram capazes de romper esta interação. Com base nestes resultados, atualmente hipotetizamos que um possível canal de cálcio formado por unidades de PKD2 seja regulado pela policistina. A importante semelhança observada entre parte da policistina e a proteína REJ reforça o conceito de funcionalidade desta interação. Durante o processo de fertilização, glicoproteínas da geléia do óvulo se ligam ao REJ induzindo a reação acrossômica, a qual envolve a ativação de canais iônicos na membrana do espermatozóide.

Análise mutacional do gene PKD1

A identificação de mutações nos genes PKD1 e PKD2 poderá fornecer informações substanciais sobre a importância funcional de seus diferentes domínios e os processos moleculares envolvidos na doença. Os estudos mutacionais no gene PKD1 foram bastante dificultados devido à alta similaridade de sua porção 5' com seus homólogos. Inicialmente, apenas um pequeno número de mutações foram identificadas em pacientes afetados pela ADPKD1, quase todas localizadas na porção 3' específica do gene^{19,29,30}. Tais mutações incluíam mutações "nonsense", defeitos de "splicing", deleções intragênicas, uma inserção e

possivelmente uma mutação "missense". O modelo estrutural da policistina prevê que a maior parte destas mutações deveria afetar seu posicionamento na membrana celular, perturbar vias de sinalização intracelular ou mesmo levar a formas secretadas da proteína. Até o momento, apenas um padrão de mutações se correlaciona com a severidade da doença: o de grandes deleções envolvendo os genes adjacentes PKD1 e TSC2. Esta síndrome gênica contínua se caracteriza por um fenótipo de esclerose tuberosa e severa doença renal policística com início na infância³¹.

Estima-se, contudo, que cerca de 85% das mutações em PKD1 se localizem na porção 5' duplicada do gene. Em estudos mais recentes, portanto, novas abordagens foram desenvolvidas, viabilizando a detecção de mutações nesta região do gene. Num deles, desenvolveu-se um novo método de transcrição reversa-PCR (RT-PCR, "reverse transcription-PCR"), ancorada à região específica do gene, através da utilização de um "primer" nesta porção e de outro na região replicada³². Esta técnica foi incorporada à detecção de mutações pelo teste de truncamento de proteína e análise de clivagem por RNAase. Em outro estudo, uma nova estratégia também foi criada, incluindo "long-range" PCR e um "primer" gene-específico único localizado na porção não-duplicada do gene PKD1³³. Esta abordagem possibilitou que longos modelos de DNA PKD1-específicos fossem amplificados a partir de DNA genômico (10kb), podendo ser empregados para análise mutacional através de várias técnicas. As mutações identificadas na porção reiterada do gene incluem deleções, mutações "missense", "stop-codon", defeito de "splicing" e substituições agrupadas de pares de base. A identificação do gene PKD1 aperfeiçoa as perspectivas de diagnóstico pré-sintomático em famílias em que a mutação foi detectada. A taxa de detecção de mutações, no entanto, terá que melhorar consideravelmente antes que o teste direto do gene possa se tornar amplamente disponível.

Padrão de expressão do gene PKD1 e da policistina

Embora de forma variável, o gene PKD1 se expressa amplamente em tecidos fetais e adultos, apresentando seu nível mais elevado no cérebro. Rim e fígado fetais apresentam níveis mais altos de expressão que os órgãos correspondentes adultos normais.

O padrão de expressão da policistina ainda é controverso na literatura. Em vários pontos, todavia, existe concordância entre a maior parte dos

autores. Aparentemente, a policistina se expressa em rim fetal e rim adulto, embora em níveis mais baixos no órgão adulto. Um estudo realizado em camundongos mostrou que a expressão da proteína murina é mais elevada no período fetal tardio e na fase inicial neonatal, apresentando queda acentuada na terceira semana após o nascimento³⁴. Os estudos também concordam que a expressão da policistina encontra-se aumentada no rim cístico, particularmente no epitélio cístico renal^{35,36}. Eles confirmam que o produto do gene PKD1 deva ser uma proteína de membrana e a maior parte deles sugerem localização basolateral e luminal. Por fim, aparentemente policistina se expressa amplamente em tecidos adultos, embora com frequência em níveis bastante reduzidos. Em ductos biliares e pancreáticos, estruturas formadas por células também passíveis de alteração fenotípica na doença, também se detectou expressão de policistina.

Mecanismo molecular da cistogênese na ADPKD

A grande variabilidade fenotípica observada na ADPKD inclui suas manifestações renais e extra-renais. Embora mutações específicas nos genes associados à doença pudessem se responsabilizar pela variabilidade clínica interfamiliar, as mesmas não poderiam explicar a variabilidade intrafamiliar, onde os indivíduos acometidos carregam presumivelmente a mesma mutação herdada no mesmo gene. Outra característica interessante da ADPKD consiste na natureza focal da cistogênese. De fato, o surgimento de cistos se estabelece em menos de 1% dos néfrons, apesar de todas as células apresentarem a mesma mutação de linha germinativa e os mesmos modificadores genéticos. Afinal, qual o mecanismo molecular básico da cistogênese na ADPKD?

Com o intuito de estudar este processo, desenvolvemos um novo método para se isolar células epiteliais de cistos renais individuais, capaz de minimizar a contaminação por outros tipos celulares. Utilizando o DNA extraído de amostras de cistos de pacientes do sexo feminino com ADPKD1, analisamos o padrão de inativação do cromossomo X e mostramos que os cistos renais são monoclonais nesta doença³⁷. Empregando dois marcadores polimórficos intragênicos, avaliamos a seguir o genótipo de PKD1 nas amostras císticas de DNA. Nossos resultados demonstraram perda de heterozigocidade (LOH, "loss of heterozygosity") para estes marcadores em aproximadamente 20% dos cistos, sugerindo deleções significativas numa das cópias do gene. Estudos genéti-

cos subseqüentes revelaram que era o haplótipo normal o perdido nestes casos, sugerindo que a inativação somática do alelo previamente normal (um segundo golpe) seja a etapa limitante da cistogênese³⁷. A aleatoriedade com que estes segundos golpes ocorrem provavelmente explica a natureza focal da formação cística e a variabilidade fenotípica observada. A freqüência destas inativações somáticas, por seu turno, provavelmente desempenha um papel extremamente importante no curso da doença e em sua variabilidade clínica. A constatação de que ambos os alelos de PKD1 encontram-se mutados no epitélio cístico sugere um mecanismo molecular recessivo de doença na ADPKD1 semelhante ao observado para os genes supressores de tumor. Usando técnicas diferentes, outros investigadores encontraram resultados similares³⁸.

Baseados nos estudos de imunolocalização, que sugerem expressão aumentada da policistina no epitélio cístico, e no índice relativamente baixo de LOH observado nos cistos, alguns pesquisadores têm questionado este modelo. De acordo com suas considerações, LOH poderia ocorrer em decorrência do estado cístico, em vez de representar um passo importante na cistogênese. Embora esta questão não esteja resolvida, várias evidências suportam nosso modelo genético de dois golpes para a ADPKD1. Primeiramente, é bastante provável que a baixa taxa de detecção reflita os limites técnicos de identificação de mutações e não a ausência de mutações somáticas em muitos cistos. De fato, atualmente dispomos de resultados que demonstram que o índice de mutações somáticas observado nas amostras císticas aumenta consideravelmente com a utilização de técnicas mais sensíveis de detecção de mutações. O baixo número de mutações de linha germinativa até então descritos na literatura corrobora esta noção. Em segundo lugar, resultados semelhantes foram observados em cistos hepáticos na ADPKD. Por fim, as mutações somáticas detectadas ocorreram no alelo previamente normal em todos os cistos para os quais o haplótipo pode ser determinado (10/10 cistos), estabelecendo acentuada significância estatística para o fenômeno.

O número de cistos renais observados na ADPKD, contudo, é bem maior que o número de tumores usualmente vistos em outras moléstias autossômicas dominantes renais que apresentam o mesmo mecanismo molecular. A alta incidência populacional da ADPKD1 e o grande número de segundos golpes necessários à formação de um número tão pronunciado de cistos sugere que características singulares deste gene possam se responsabilizar por sua alta mutabilidade. Embo-

ra nenhum elemento dinâmico conhecido tenha sido identificado neste gene, o "intron" 21 do gene PKD1 contém o mais longo trato polipirimidínico até então identificado no genoma humano, com 2,5kb (Fig. 45.2). Esta considerável assimetria pode promover a formação de hélices triplas, as quais podem impedir a transcrição gênica e induzir erros de reparo de DNA, constituindo-se num novo mecanismo potencial de mutagênese³⁹. De acordo com este modelo, o surgimento da mutação somática não necessitaria que a célula estivesse duplicando seu DNA, um processo raro na célula renal madura. Baseados neste achado, sustentamos a hipótese de que a presença deste segmento polipirimidínico poderia induzir uma freqüência aumentada de mutações somáticas que, como conseqüência, levaria à formação progressiva de um grande número de cistos renais.

O mecanismo de duplo golpe pode também se constituir na base molecular das outras formas genéticas da ADPKD, dados seus quadros clínicos essencialmente similares. Nesta possibilidade, mutações de linha germinativa nos genes PKD2 e PKD3 seriam as responsáveis pelo primeiro golpe, porém a natureza do segundo golpe permaneceria desconhecida. A prevalência populacional sensivelmente mais baixa da ADPKD2 e a aparente ausência de características de instabilidade em sua estrutura sugerem que o gene PKD2 apresente um potencial de mutabilidade consideravelmente menor que PKD1. Assim, o segundo golpe somático poderia seguir dois modelos possíveis: a) as taxas de segundos golpes em PKD1, PKD2 e PKD3 seriam definidas pela taxa mutacional somática média do genoma; ou b) inativação somática do gene PKD1 poderia ser o segundo golpe também nas outras formas genéticas da ADPKD. Os estudos demonstrando associação física entre os produtos de PKD1 e PKD2 são consistentes com a segunda possibilidade.

Modelo animal com mutação induzida em PKD1 propicia grande avanço no processo de elucidação da fisiopatologia da doença

Procurando mimetizar uma mutação encontrada na ADPKD humana, Lu et al. introduziram em camundongos, através de recombinação homóloga, uma mutação no gene PKD1 associada ao truncamento da proteína (PKD1⁻)⁴⁰. Os animais heterozigotos PKD1⁻ não apresentaram fenótipo perceptível, enquanto os homozigotos morreram durante o período perinatal com rins císticos severamente aumentados, cistos ductais pancreáticos e hipoplasia pulmonar. Nestes animais, uma dilatação microscópica multifocal de túbulos pro-

ximais medulares externos foi observada no dia embrionário 15,5, acompanhada por dilatação progressiva e formação de cistos em túbulos coletores medulares internos e corticais. O número e o tamanho dos cistos aumenta com a idade e, no oitavo dia pós-natal, não foi mais detectado parênquima renal normal no único animal sobrevivente. Estes achados mostram que os estágios mais precoces da morfogênese tubular ocorrem normalmente nos embriões PKD^{-/-}⁴⁰. De fato, a formação luminal e a diferenciação tubular são normais até o dia embrionário 15,5, mesmo na ausência de um produto gênico normal. Portanto, a policistina completa não é necessária durante a indução nefrogênica, mas é fundamental no estabelecimento da arquitetura tubular normal.

Nos animais mutantes PKD1^{-/-}, cistos envolvendo ductos pancreáticos principais foram observados tão cedo quanto o dia embrionário 13,5, bem antes do surgimento de cistos renais. Embora cistos hepáticos acometam uma fração considerável de pacientes portadores de ADPKD, eles não foram detectados neste modelo animal. Além disso, outras estruturas onde policistina se expressa, incluindo coração e pele, se desenvolveram sem anormalidades. Estes resultados sugerem que a policistina completa não seja crítica à morfogênese normal dessas estruturais durante o período fetal, embora uma forma truncada de policistina possa resgatar parcialmente o fenótipo "null".

Os resultados encontrados nestes animais suportam intensamente o modelo de duplo golpe como a base molecular da ADPKD1. Afinal, animais heterozigotos não apresentaram evidências de dilatação tubular nos períodos fetal e adulto inicial, conforme esperado se mutações somáticas fossem adquiridas ao longo do tempo. Além disso, também conforme esperado neste modelo, todos os túbulos são seriamente afetados durante o desenvolvimento nos camundongos homozigotos PKD^{-/-}. O fenótipo letal dos mutantes homozigotos pode explicar a ausência de homozigotos humanos que sobrevivam, apesar da prevalência estimada de mutações no gene PKD1 na população geral.

COMPLEXO ESCLEROSE TUBEROSA

Pelo menos dois genes se associam ao fenótipo TSC

Extensos estudos de "linkage" estabeleceram que a doença TSC é geneticamente heterogênea. Dois *loci* gênicos, TSC1 e TSC2, foram localizados aos cromossomos 9q34⁴¹ e 16p13.3²⁰, respectivamente. Entre as famílias acometidas, cerca de metade mostraram-se ligadas geneticamente a 9q34 e a

outra metade, a 16p13.3. Na maior parte dos casos, os fenótipos associados a estes *loci* são aparentemente indistinguíveis.

Os genes TSC1 e TSC2 e suas proteínas

Ambos os genes, TSC2 inicialmente e TSC1 recentemente, já foram identificados. O gene TSC2, imediatamente adjacente ao gene PKD1 em 16p13.3, se associa a um mRNA de 5,5kb amplamente expresso²¹. Seu produto gênico, denominado tuberina, apresenta um domínio próximo à terminação COOH⁻ com homologia a uma proteína ativadora de GTPase (GAP). Proteínas ativadoras de guanosina trifosfatase se ligam a proteínas ras e regulam sua atividade, participando do controle de proliferação e diferenciação celulares. Por fim, demonstrou-se que a tuberina apresenta uma atividade GAP moderada para rap1 e rab5, membros da superfamília Ras de pequenas GTPases. Admite-se que rab5 deva estar envolvido no processo de transporte endossômico inicial. Se a função fundamental do produto de TSC2 for a recém-descrita, ainda não se conhece o mecanismo pelo qual a deficiência de atividade GAP para rap1 e rab5 leva ao surgimento de lesões hamartomatosas. O gene TSC1 foi recentemente identificado, apresentando um transcrito maduro de 8,6kb, amplamente expresso⁴². Sua proteína, hamartina, com 130kDa, apresenta homologia a uma proteína putativa de *S. pombe* de função desconhecida. Esta informação, contudo, sugere que o produto de TSC1 possa participar de uma via conservada através da evolução, envolvida na regulação do crescimento celular.

Mecanismos moleculares da doença

A observada natureza focal dos hamartomas relacionados à TSC sugeria que os genes TSC1 e TSC2 pudessem funcionar como genes supressores de tumor. A característica básica de um gene supressor de tumor consiste na deflagração de proliferação e diferenciação celulares anormais pela perda de função de ambos os alelos deste gene. Assim, embora estes genes estejam associados a formas específicas de predisposição tumoral com um padrão de transmissão dominante, no nível molecular o mecanismo de doença é recessivo. A constatação de mutações de linha germinativa inativadoras de TSC2 em pacientes portadores deste fenótipo²¹ e de LOH no *locus* TSC2^{43,44} em aproximadamente metade dos hamartomas associados a TSC de fato sustentam uma função supressora tumoral para TSC2. LOH foi detectada em angiomiolipomas através da análise paralela de marcado-

res genéticos polimórficos em tecido normal e na lesão renal, apoiando o conceito de que um processo de dois golpes seja a base de seu desenvolvimento. Um estudo recente estabeleceu que a presença de LOH, embora freqüente em lesões renais e cardíacas, é rara em lesões cerebrais da TSC⁴⁴. Tal observação levanta a possibilidade de que as lesões cerebrais possam resultar de mecanismos patogênicos alternativos.

Informações baseadas no rato Eker sustentam um papel do gene TSC2 na etiologia do carcinoma de células renais. Este modelo se caracteriza por uma predisposição a tumores renais multifocais com forma de transmissão autossômica dominante. Estes tumores apresentam características histopatológicas de carcinomas de células renais, embora aparentemente não se metastatizem⁴⁵. Após a identificação do gene humano TSC2, se descobriu que o rato Eker apresentava uma mutação de inserção no homólogo do rato do gene TSC2. Além disto, a análise de tumores renais surgidos espontaneamente neste modelo animal mostraram LOH na região de TSC2, indicando um mecanismo de duplo golpe como base molecular destas lesões.

Para o *locus* TSC1, entretanto, LOH foi detectada em menos de 10% dos hamartomas associados à doença, questionando-se inicialmente o modelo de dois golpes como a base molecular da TSC1⁴⁴. Resultados recentes, contudo, suportam a hipótese de que o gene TSC1 também funcione como um gene supressor de tumor⁴². Duas evidências apontam nesta direção: a) a maior parte das mutações identificadas truncam o produto gênico, provavelmente inativando a função da hamartina; e b) perda do alelo TSC1 originalmente normal foi demonstrada em dois dos tumores estudados, via LOH ou mutação somática intragênica. Admite-se que a baixa freqüência de LOH no *locus* TSC1 verificado nas lesões estudadas possa refletir o mesmo espectro mutacional observado na linha germinativa de pacientes com TSC, com uma alta freqüência de pequenas mutações causando a inativação do alelo inicialmente normal. Dada a baixa freqüência de mutações em TSC1 detectada nos casos esporádicos, especula-se também a possibilidade de uma maior freqüência de associação com TSC2 que com TSC1 entre estes casos.

DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU

Genética da doença e o gene VHL

O gene relacionado à doença de von Hippel-Lindau (gene VHL) foi mapeado à região cromossômica 3p25-26 por vários estudos de "linkage" e

posteriormente identificado⁴⁶. Ele se compõe de três exons, dos quais o segundo apresenta "splicing out" alternativo. O "splicing" alternativo se responsabiliza por mensagens de tamanhos diferentes (6,0 e 6,5kb). Outros autores, num estudo independente, encontraram RNAs de 4,5 e 4,9kb, talvez devido a razões de ordem técnica. Ambos os transcritos se expressam amplamente em tecidos adultos, enquanto o RNAm menor se expressa apenas em cérebro fetal e o maior apenas em rim fetal.

A doença VHL consiste numa síndrome de suscetibilidade tumoral hereditária. Através de marcadores polimórficos que flanqueiam o gene, testes genéticos têm sido realizados desde antes da identificação do gene da doença. Atualmente, contudo, já se dispõe de teste direto para mutações no gene, tornando possível sua realização na fase pré-sintomática da doença. Sua importância recai na detecção precoce de complicações como o carcinoma de células renais (CCR) ou hemangioblastoma de retina, reduzindo consideravelmente a morbimortalidade da moléstia. Tais possibilidades tornaram o teste direto do gene, portanto, um importante componente para avaliação e seguimento da doença.

Mutações

As mutações se espalham ao longo do gene VHL, preservando os primeiros 300 nucleotídeos. As mutações de linha germinativa são predominantemente pontuais e se concentram nos "exons" 1 e 3. Cerca de 60% das mutações são do tipo "missense", enquanto aproximadamente 40% resultam no truncamento da proteína. Existe uma clara associação entre a natureza das mutações de linha germinativa e o fenótipo⁴⁷. Mutações que predizem o truncamento do produto gênico foram observadas em quase 70% das famílias sem feocromocitoma, comparado a apenas 16% das famílias com feocromocitoma. Em contrapartida, mais de 80% das famílias associadas a feocromocitoma apresentaram mutações do tipo "missense", enquanto apenas 25% das famílias não associadas a esta lesão apresentaram este tipo de mutação. A substituição da arginina no "códon" 238, em especial, se associou a um alto risco de desenvolvimento de feocromocitoma. Não foram observadas, todavia, diferenças na freqüência de outras complicações da doença. A expectativa de sucesso em se detectar uma mutação de linha germinativa em indivíduos portadores de VHL pode oscilar de 36 a 82%, de acordo com o número de diferentes técnicas utilizadas.

Existem evidências de que mais de um gene supressor de tumor localizem-se na porção cromossômica 3p, incluindo o gene VHL. Predominantemente o carcinoma de células renais do tipo de células claras apresenta perda de 3p. Mutações no gene VHL puderam ser detectadas em 30 a 60% dos carcinomas de células renais (CCRs) avaliados. Perda homocigótica do gene foi encontrada na grande maioria destes CCRs. A maior parte das mutações somáticas verificadas nos carcinomas de células renais envolvem o exon 2 e o percentual de mutações associadas ao truncamento da proteína é maior que o observado para as mutações de linha germinativa. Mutações no gene VHL também foram encontradas no carcinoma de células renais familiar associado à translocação t(3;8)(p14;q24), uma outra forma hereditária de carcinoma renal.

Função do produto gênico

Análises de tradução *in vitro* e "transfecção" transiente *in vivo* evidenciaram três proteínas associadas ao gene VHL. Os produtos de 18 e 30kDa se relacionam aos primeiro e segundo sítios de início de tradução, enquanto a proteína de 36kDa constitui-se provavelmente no produto de 30kDa

modificado após a tradução. Embora o padrão de expressão da proteína VHL (pVHL) ainda esteja controverso na literatura, admite-se que a inapropriada localização da pVHL durante a oncogênese possa se constituir num fator letal. Duas observações são compatíveis com esta possibilidade: a) em camundongos "knock-out" para VHL homocigotos, os embriões morrem no dia 9 ao 9,5 de gastrulação, sugerindo que uma mutação somática também possa ser letal no nível da célula afetada; e b) nenhuma mutação envolvendo a seqüência-alvo foi identificada até o momento. A restituição da função de VHL em uma linhagem de células de CCR foi capaz de suprimir sua capacidade de formação de tumores em camundongos, sustentando a função supressora tumoral de pVHL.

Estudos recentes demonstram que a proteína VHL consiste num inibidor do processo de alongamento da transcrição (Fig. 45.4)⁴⁸. Em células eucariotas, a síntese de RNAm é finamente regulada pela atividade conjunta de vários fatores de transcrição sobre a RNA polimerase II. Primeiramente, fatores de iniciação controlam a ligação da mesma a "promoters". O estágio seguinte do controle da transcrição consiste no processo de alongamento. Nele, a detenção e a liberação da RNA polimerase II em sítios do DNA são controlados

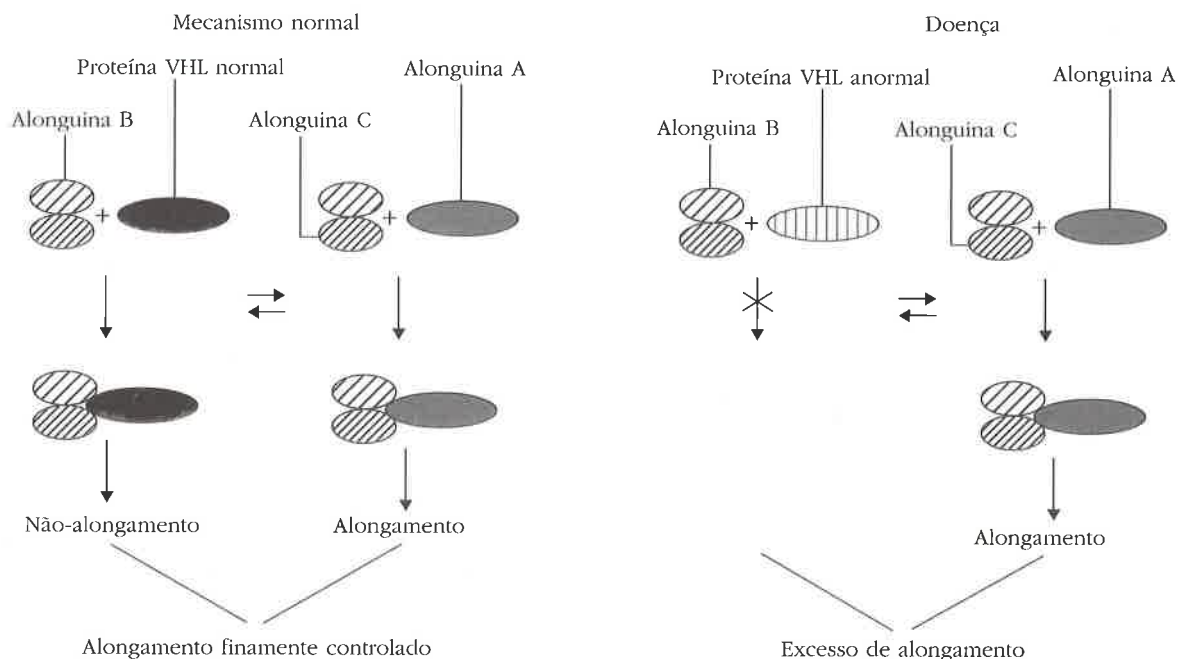


Figura 45.4 – Mecanismo de ação molecular da proteína VHL. O complexo protéico alonguina, formado por três subunidades (alonguínas A, B e C), favorece o processo de alongamento, mediando a transcrição gênica. Em condições normais, este mecanismo coexiste e compete com os efeitos do complexo formado pela proteína VHL, alonguina B e alonguina C. Este complexo, desprovido da função catalítica, favorece o não-alongamento. Juntos, os dois complexos estabelecem um controle refinado da transcrição. Quando a proteína VHL encontra-se mutada, no entanto, a formação do complexo VHL/alonguina B/alonguina C é perturbada. Perde-se, assim, o controle preciso do processo de alongamento, resultando no aumento da taxa de transcrição dos genes-alvo.

por proteínas conhecidas como fatores de alongamento. A alonguina ("elongin") consiste num complexo protéico constituído por três subunidades distintas denominadas alonguina A, B e C. A alonguina A é a subunidade catalítica, enquanto as subunidades B e C são reguladores positivos da função da alonguina A. Este complexo impede a parada da RNA polimerase II nos sítios de atenuação, controlando a transcrição. Como o produto gênico normal de VHL também se liga ao complexo B-C, a proteína VHL e a alonguina A competem pela ligação com o complexo B-C, resultando num controle refinado da taxa de transcrição dos genes-alvo. Quando a pVHL encontra-se mutada, a formação do complexo VHL-B-C é perturbada. O controle do processo de transcrição será então prejudicado, resultando no excesso de alongamento e transcrição gênica (Fig. 45.4)³.

Visto que a VHL apresenta tumores bastante vascularizados, postula-se que seu produto também possa estar envolvido no processo de vascularização. A vascularização de tumores é induzida por vários fatores, como hipóxia e fatores de crescimento, incluindo o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). De acordo com um modelo proposto, a expressão de VHL seria induzida em "normóxia", resultando na redução da taxa de alongamento de genes ainda não identificados. A queda subsequente da taxa de transcrição de VEGF, por sua vez, levaria a uma vascularização reduzida. Após sofrer mutação, no entanto, a proteína VHL tornar-se-ia incapaz de exercer esta adequada regulação, resultando no aumento da expressão de VEGF e conseqüente aumento de vascularização.

DOENÇA DE RIM POLICÍSTICO AUTOSSÔMICA RECESSIVA

Mapeamento do locus PKHD1 ("polycystic kidney and hepatic disease 1"), associado à ARPKD

Vários estudos excluíram ligação entre a ARPKD e os loci PKD1, PKD2 e os homólogos humanos dos genes de camundongo "cpk" e Tg737. Por fim, num estudo realizado com 32 famílias, a maior parte delas com formas mais brandas da ARPKD, "linkage" foi estabelecida ao cromossomo 6p21-cen⁴⁹. Um estudo seguinte, realizado em famílias com indivíduos acometidos pela forma perinatal severa da doença, confirmou ligação do locus PKHD1 à região cromossômica 6p21-p12⁵⁰. Portanto, apesar do variado espectro clínico desta moléstia, estes resultados sugerem fortemente que a ARPKD típica seja uma patologia geneticamente homogênea.

Uma recente comunicação do Consórcio Internacional da ARPKD estabelece que o teste pré-natal baseado em haplótipo é factível e confiável em gravidezes "de risco" para a ARPKD. O diagnóstico preciso de ARPKD em irmão(ã/s) previamente afetado(a/s), contudo, é absolutamente necessário para a realização destes estudos.

Clonagem posicional do gene PKHD1, um processo em andamento

O gene PKHD1 ainda não foi identificado. Avanços significativos nesta direção, entretanto, têm sido obtidos pelo Consórcio Internacional da ARPKD. Ao longo do processo de clonagem posicional do gene, geramos um "contig" de YACs contendo a região PKHD1, esta com menos de 3,1Mb⁵¹. A alta densidade de STSs estabelecida neste intervalo tem sido essencial no atual processo de conversão do "contig" de YACs num mapa baseado em P1, PAC5. Estes clones, consideravelmente menores que os YACs, serão utilizados no processo de construção do mapa de transcrição da região e, em última instância, de isolamento do gene PKHD1. Num estudo recente utilizando 33 marcadores polimórficos, este mesmo grupo avançou, gerando um mapa de ligação genética de alta resolução da região, através da combinação de mapeamento por recombinação e análise de "linkage" em 164 famílias. Estes resultados possibilitaram a redução do intervalo do gene a cerca de 1cM.

NEFRONOPTISE JUVENIL

Genética e propriedade moleculares

O gene NPH1 se responsabiliza por cerca de 85% dos casos da forma puramente renal da nefronofitose juvenil. Este locus foi mapeado a 2q13. Vários marcadores mapearam mais de um locus na região NPH1. Além disto, grandes deleções foram encontradas em 80% dos pacientes pertencentes a famílias consanguíneas ou multiplex com NPH1 e em 65% dos casos esporádicos com manifestações puramente renais⁵². Estes resultados sugerem a ação de elementos de repetição promovendo grandes rearranjos. Estes rearranjos são aparentemente grandes deleções homozigóticas de aproximadamente 250Kb envolvendo uma duplicação invertida de 100Kb. Dado que um haplótipo comum não foi detectado, é provável que tais rearranjos ocorram independentemente, embora através de um mecanismo comum. Teste gênico direto, através da análise de deleções, possibilita o diagnóstico de NPH1 na maioria dos casos esporádicos, sem a necessidade de realização de biópsia renal. A localização cromossômica de NPH2 ainda não foi estabelecida.

O gene NPH1 e seu produto

O gene NPH1 foi recentemente identificado⁵³. Durante este processo, dois novos genes, NPH1 e MALL, foram inicialmente isolados. Ambos os genes encontravam-se deletados homozigoticamente em 16 de 22 famílias multiplex ligadas a NPH1. Em tese, o fenótipo de nefronoftise poderia decorrer da perda de função isolada de NPH1 ou de MALL, ou da perda de função de ambos os genes ao mesmo tempo. Três famílias com a doença, portadoras de deleções hemizigóticas da região NPH1, entretanto, apresentaram mutações pontuais no gene NPH1, provavelmente associadas à perda de função. Mutações em MALL, contudo, não foram identificadas em qualquer dos pacientes com NPH estudados. Estes resultados indicam, portanto, que mutações recessivas no gene NPH1 são necessárias para o desenvolvimento da moléstia.

O transcrito maduro de NPH1 apresenta 4,5kb e codifica uma proteína com um domínio SH3 ("src homology domain 3"), evolucionalmente bastante conservado. Embora se saiba que domínios SH3 regulem fatores de troca de nucleotídeo de guanina de GTPases semelhantes a ras, a função do domínio SH3 na proteína NPH1 ainda é desconhecida. Análises por Northern Blot revelaram, surpreendentemente, que a mensagem de NPH1 se expressa intensamente em tecido muscular esquelético humano e fracamente em rim, coração e pâncreas.

METAS FUTURAS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Com exceção da alternativa de transplante renal, atualmente não dispomos de terapias capazes de curar as várias formas de doença renal policística ou mesmo de interferir na formação e expansão dos cistos. As medidas terapêuticas utilizadas atualmente, portanto, restringem-se ao controle e intervenções de complicações destas doenças, tais como infecção, hipertensão arterial, aneurismas intracranianos e dor.

Ao contrário da ADPKD, que freqüentemente cursa com severo comprometimento clínico em fases precoces da vida, a ADPKD apresenta um longo período potencial de intervenção. Se o objetivo for prevenir a formação de cistos, contudo, uma intervenção terapêutica bastante precoce pode ser necessária, visto que a formação de cistos se inicia ainda intra-uterinamente na ADPKD. Mesmo que uma dada alternativa terapêutica não previna o desenvolvimento de cistos, ela ainda poderá se constituir num tratamento efetivo se for capaz de limitar a velocidade de expansão cística nestes pacientes. Por outro lado, como apenas

parte dos pacientes com ADPKD desenvolverá insuficiência renal e a maioria das complicações sérias desta doença são tardias na vida, as tentativas terapêuticas devem se limitar a medidas sem efeitos colaterais importantes. A compreensão progressiva do processo de cistogênese provavelmente apontará pontos de potencial intervenção terapêutica. Vários grupos estão atualmente procurando identificar proteínas que interajam com a policistina, tanto em nível extra como intracelular. Este processo visa detectar outros produtos gênicos envolvidos no desenvolvimento de cistos e definir uma potencial via molecular para a cistogênese. Disfunções destas moléculas poderão vir a ser as causas primárias de outras doenças císticas renais, particularmente da(s) forma(s) genética(s) da ADPKD não ligadas a PKD1 ou a PKD2.

Final, quais as possibilidades de terapêutica gênica na ADPKD? Numa patologia autossômica dominante real, é fundamental se entender como o defeito em apenas uma das cópias leva à doença. Nos casos de mutação associada a ganho de função ou de mutação dominante-negativa, elas teriam que ser erradicadas da linha germinativa ou haveria a necessidade de bloquear ou inibir seus efeitos. Num estado de haploinsuficiência, no entanto, a reposição gênica poderia ser apropriada. De acordo com o modelo de dois golpes, a ADPKD1 provavelmente se constitui numa entidade recessiva na molécula, na qual as mutações induzem perda de função. Neste contexto, à semelhança do estado de haploinsuficiência, o defeito bioquímico primário pode ser corrigido por uma cópia extra do gene normal. Várias tentativas têm sido feitas com a finalidade de se expressar genes exógenos nos rins, com graus variados de sucesso. No caso da ADPKD1, entretanto, a reposição gênica completa pode vir a ser particularmente difícil, dada sua enorme região codificadora. Terapia gênica com partes específicas de sua porção de código, contudo, poderão eventualmente contornar este problema.

A utilização de agentes que mimetizem os efeitos da policistina, alterando vias de transdução de sinais, também pode vir a se constituir em possibilidades terapêuticas. A criação do primeiro modelo animal com mutação estabelecida em PKD1 poderá se constituir num sistema importante para a avaliação destas substâncias. O entendimento preciso dos mecanismos pelos quais mutações nos vários genes associados às doenças renais policísticas levam à doença poderá viabilizar a criação de abordagens capazes de garantir que tais mutações permaneçam sem conseqüências do ponto de vista clínico. Por ora, a identificação de genes responsáveis por várias destas doenças

está e continuará ampliando consideravelmente as capacidades de diagnóstico. Os pacientes e a comunidade médico-científica aguardam com otimismo que a elucidação progressiva das bases moleculares destas doenças possam permitir, num futuro relativamente próximo, o surgimento de medidas terapêuticas eficazes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos Drs. Gregory Germino, Terry Watnick, Feng Qian e Klaus Piontek pelas frutíferas discussões que tivemos durante o período em que redigi este capítulo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GABOW PA: Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 329:332-342, 1993.
- COOK JA, OLIVER K, MUELLER RF, SAMPSON JR: A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 33:480-484, 1996.
- DECKER HJH, WEIDT EJ, BRIEGER J: The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. A rare and intriguing disease opening new insight into basic mechanisms of carcinogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* 93:74-83, 1997.
- ZERRES K, MÜCHER G, BECKER J, STEINKAMM C, RUDNIK-SCHÖNEBORN S, HEIKKILÄ P, RAPOLA J et al.: Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): Molecular genetics, clinical experience and fetal morphology. *Am J Med Genet*, in press.
- ZERRES K, RUDNIK-SCHÖNEBORN S, DEGET F, HOLTkamp U, BRODEHL J, SCHÄRER K: Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: Clinical presentation, course and influence of gender. *Acta Paediatr* 85:437-446, 1996.
- KLEINKNECHT C, HABIB R: Nephronophtisis, in: *Textbook of Clinical Nephrology*, edited by Cameron JC, Davison AM, Grünfeld JP, Kers KNS, Ritz E, Oxford, Oxford University Press, 1992, pp 2188-2197.
- GABOW PA, GRANTHAM JJ: Polycystic kidney disease, in: *Diseases of the Kidney*, edited by Schrier RW, Gottschalk CW, Boston, Little, Brown and Company, 1997, pp 521-560.
- TORRES V: Tuberous sclerosis complex, in: *Polycystic Kidney Disease*, edited by Watson ML, Torres V, Oxford, Oxford University Press, 1996, pp 283-308.
- MAHER ER, YATES JRW, HARRIES R, BENJAMIN C, HARRIS R, MOORE AT, FERGUSON-SMITH MA: Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 77:1151-1163, 1990.
- ZERRES K, RUDNIK-SCHÖNEBORN S, STEINKAMM C, MÜCHER G: Autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 11:29-33, 1996.
- WALDHERR R, LENNERT T, WEBER HP, FODISH HJ, SCHÄRER K: The nephronophtisis complex. *Virchows Arch* 394:235-254, 1982.
- REEDERS ST, BREUNING MH, DAVIS KE, NICHOLLS RD, JARMAN AP, HIGGS DR, WEATHERALL DJ: A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature* 317:542-544, 1985.
- KIMBERLING WJ, KUMAR S, GABOW PA, KENYON JB, CONNOLY CJ, SOMLO S: Autosomal dominant polycystic kidney disease: localization of the second gene to chromosome 4q13-q23. *Genomics* 18:467-472, 1993.
- PETERS DJM, SPRUIT L, SARIS JJ, RAVINE D, DANDKUIJL LA, FOSSDAL R, BOERSMA J, VAN EIJK T, BORBY S, CONSTANTINO-DELTAS CD, PIERIDES A, BRISSENDEN JE, FRANTS RR, VAN OMMEN G-JB, BREUNING MH: Chromosome 4 localization of a second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Genet* 5:359-362, 1993.
- BOGDANOVA N, DWORNICZAK B, DRAGOVA D, TODOROV V, DIMITRAKOV D, KALINOV K, HALLMAYER J, HORST J, KALAYDJIEVA L: Genetic heterogeneity of polycystic kidney disease in Bulgaria. *Hum Genet* 95:645-650, 1995.
- DAOUST MC, REYNOLDS DM, BICHET DG, SOMLO S: Evidence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genomics* 25:733-736, 1995.
- De ALMEIDA S, De ALMEIDA E, PETERS D, PINTO JR, TAVORA I, LAVINHA J, BREUNING M, PRATA MM: Autosomal dominant polycystic kidney disease-evidence for the existence of a third locus in a Portuguese family. *Hum Genet* 96:83-88, 1995.
- RAVINE D, WALKER RG, GIBSON RN, FORREST SM, RICHARDS RI, FRIEND K, SHEFFIELD LJ, KINCAID-SMITH P, DANKS DM: Phenotype and genotype heterogeneity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 340:1330-1333, 1992.
- THE EUROPEAN POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE CONSORTIUM: The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 77:881-894, 1994.
- KANDT RS, HAINES JL, SMITH M, NORTHRUP H, GARDNER RJM, SHORT MP, DUMARS K, ROACH ES, STEINGOLD S, WALL S, BLANTON SH, FLODMAN P, KWIATKOWSKI DJ, JEWELL A, WEBER JL, ROSES AD, PERICAK-VANCE MA: Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker for polycystic kidney disease. *Nat Genet* 2:37-41, 1992.
- EUROPEAN CHROMOSOME 16 TUBEROUS SCLEROSIS CONSORTIUM: Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 75:1305-1315, 1993.
- HARRIS PC, WARD CJ, PERAL B, HUGHES J: Autosomal dominant polycystic kidney disease: molecular analysis. *Hum Mol Genet* 4:1745-1749, 1995.
- MOCHIZUKI T, WU G, HAYASHI T, XENOPHONTOS SL, VELDHOUSEN B, SARIS JJ, REYNOLDS DM, CAI Y, GABOW PA, PIERIDES A, KIMBERLING WJ, BREUNING MH, CONSTANTINO-DELTAS C, PETERS DJM, SOMLO S: PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 272:1339-1342, 1996.
- THE AMERICAN PKD1 CONSORTIUM: Analysis of the genome sequence for the autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD1) gene predicts the presence of a leucine-rich repeat. *Hum Mol Genet* 4:575-582, 1995.
- THE INTERNATIONAL POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE CONSORTIUM: Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. *Cell* 81:289-298, 1995.
- HUGHES J, WARD CJ, PERAL B, ASPINWALL R, CLARK K, SAN MILLAN JL, GAMBLE V, HARRIS PC: The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 10:151-160, 1995.
- MOY GW, MENDOZA LM, SCHULZ JR, SWANSON WJ, GLABE CG, VACQUIER VD: The sea urchin sperm receptor for egg jelly is a modular protein with extensive homology to the human polycystic kidney disease protein, PKD1. *J Cell Biol* 133:809-817, 1996.
- QIAN F, GERMINO FJ, CAI Y, ZHANG X, SOMLO S, GERMINO GG: PKD1 interacts with PKD 2 through a probable coiled-coil domain. *Nat Genet* 16:179-183, 1997.

29. PERAL B, SAN MILLAN JL, ONG AC, GAMBLE V, WARD CJ, STRONG C, HARRIS PC: Screening the 3' region of the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene reveals six novel mutations. *Am J Hum Genet* 58:86-96, 1996.
30. PERAL B, ONG ACM, SAN MILLAN JL, GAMBLE V, REES L, HARRIS PC: A stable, nonsense mutation associated with a case of infantile onset polycystic kidney disease 1 (PKD1). *Hum Mol Genet* 5:539-542, 1996.
31. BROOK-CARTER PT, PERAL B, WARD CJ, THOMPSON P, HUGHES J, MAHESHWAR MM, NELLIST M, GAMBLE V, HARRIS PC, SAMPSON JR: Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease - a contiguous gene syndrome. *Nat Genet* 8:328-332, 1994.
32. PERAL B, GAMBLE V, STRONG C, ONG ACM, SLOANE-STANLEY J, ZERRES K, WINEARLS CG, HARRIS PC: Identification of mutations in the duplicated region of the polycystic kidney disease 1 gene (PKD1) by a novel approach. *Am J Hum Genet* 60:1399-1410, 1997.
33. WATNICK TJ, PIONTEK KB, CORDAL TM, WEBER H, GANDOLPH MA, QIAN F, LENS XM, NEUMANN HPH, GERMINO GG: An unusual pattern of mutation in the duplicated portion of PKD1 is revealed by use of a novel strategy for mutation detection. *Hum Mol Genet* 6:1473-1481, 1997.
34. GENG L, SEGAL Y, PAVLOVA A, BARROS EJ, LOHNING C, LU W, NIGAM SK, FRISCHAUF AM, REEDERS ST, ZHOU J: Distribution and developmentally regulated expression of murine polycystin. *Am J Physiol* 272:F451-F459, 1997.
35. GENG L, SEGAL Y, PEISSEL B, DENG N, PEI Y, CARONE F, RENNKE H, GLÜCKSMANN-KUIS AM, SCHNEIDER MC, ERICSSON M, REEDERS ST, ZHOU J: Identification and localization of polycystin, the PKD1 gene product. *J Clin Invest* 98:2674-2682, 1996.
36. PETERS DJM, SPRUIT L, KLINGEL R, PRINS F, BAELE HJJ, GIORDANO PC, BEMINI LF, DE HEER E, BREUNING MH, BRUIJN JA: Adult, fetal and polycystic kidney expression of polycystin, the polycystic kidney disease-1 gene product. *Lab Invest* 75:221-30, 1996.
37. QIAN F, WATNICK TJ, ONUCHIC LF, GERMINO GG: The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type I. *Cell* 87:979-987, 1996.
38. BRASIER JL, HENSKE EP: Loss of the polycystic kidney disease (PKD1) region of chromosome 16p13 in renal cyst cells supports a loss-of-function model for cyst pathogenesis. *J Clin Invest* 99:194-199, 1997.
39. GERMINO GG: Autosomal dominant polycystic kidney disease: a two-hit model. *Hosp Pract* (off Ed) 32:81-102, 1997.
40. LU W, PEISSEL B, BABAKHANLOU H, PAVLOVA A, GENG L, FAN X, LARSON C, BRENT G, ZHOU J: Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targeted PKD1 mutation. *Nat Genet* 17:179-181, 1997.
41. FRYER AE, CHALMERS A, CONNOR JM, FRASER I, POVEY S, YATES A, YATES J, OSBORNE JP: Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1:659-661, 1987.
42. Van SLEGTENHORST M, De HOOGT R, HERMANS C, NELLIST M, JANSSEN B, VERHOEF S, LINDHOUT D, Van den OUWELAND A, HALLEY D, YOUNG J, BURLEY M, JEREMIAH S, WOODWARD K, NAHMIA S, FOX M, EKONG R, OSBORNE J, WOLFE J, POVEY S, SNELL RG, CHEADLE JP, JONES AC, TACHATAKI M, RAVINE D, SAMPSON JR, REEVE MP, RICHARDSON P, WILMER F, MUNRO C, HAWKINS TL, SEPP T, ALI JBM, WARD S, GREEN AJ, YATES JRW, KWIATKOWSKA J, HENSKE EP, SHORT MP, HAINES JH, JOZWIAK S, KWIATKOWSKI DJ: Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 277:805-808, 1997.
43. GREEN AJ, SMITH M, YATES JR: Loss of heterozygosity on chromosome 16p13.3 in hamartomas from tuberous sclerosis patients. *Nat Genet* 6:193, 1994.
44. HENSKE EP, SCHEIHauer BW, SHORT MP, WOLLMANN R, NAHMIA S, HORNIGOLD N, VAN SLEGTENHORST M, WELSH CT, KWIATKOWSKI DJ: Allelic loss is frequent in tuberous sclerosis kidney lesions but rare in brain lesions. *Am J Hum Genet* 59:400-406, 1996.
45. EVERITT JI, GOLDSWORTHY TL, WOLF DC, WALKER CL: Hereditary renal cell carcinoma in the Eker rat: a rodent familial cancer syndrome. *J Urol* 148:1932-1936, 1992.
46. LATIF F, TORY K, GNARRA J, MASAHIRO Y, DUH FM, ORCUTT ML, STACKHOUSE T, KUZMIN I, MODI W, GEIL L: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260:1317-1320, 1993.
47. CROSSEY PA, RICHARDS FM, FOSTER K, GREEN JS, PROWSE A, LATIF F, LERMAN M, ZBAR B, AFFARA NA, FERGUSON-SMITH MA: Identification of intragenic mutations in the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene and correlation with disease phenotype. *Hum Mol Genet* 3:1303-1308, 1994.
48. DUAN DR, PAUSE A, BURGESS WH, ASO T, CHEN DYT, GARRET KP, CONAWAY RC, CONAWAY JW, LINEHAN WM, KLAUSNER RD: Inhibition of transcription elongation by the VHL tumor suppressor protein. *Science* 269:1402-1406, 1995.
49. ZERRES K, MÜCHER, BACHNER L, DESCHENNES G, EGGERMANN T, KÄÄRIÄINEN H, KNAPP M, LENNERT T, MISSELWITZ, VON MÜHLENDahl KE, NEUMANN HPH, PIRSON Y, RUDNIK-SCHÖNEBORN, STEINBICKER V, WIRTH B, SCHÄRER K: Mapping of the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) to chromosome 6p21-cen. *Nat Genet* 7:429-432, 1994.
50. GUAY-WOODFORD LM, MÜCHER G, HOPKINS SD, AVNER ED, GERMINO GG, GUILLOT AP, HERRIN J, HOLLEMAN R, IRONS DA, PRIMACK W, THOMSON PD, WALDO FB, LUNT PW, ZERRES K: The severe perinatal form of autosomal recessive polycystic kidney disease maps to chromosome 6p21.1-p12: Implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet* 56:1101-1107, 1995.
51. LENS XM, ONUCHIC LF, WU G, HAYASHI T, DAOUST M, MOCHIZUKI T, SANTARINA LB, STOCKWIN JM, MÜCHER G, BECKER J, SWEENEY Jr. WE, AVNER ED, GUAY-WOODFORD L, ZERRES K, SOMLO S, GERMINO GG: An integrated genetic and physical map of the autosomal recessive polycystic kidney disease region. *Genomics* 41:463-466, 1997.
52. KONRAD M, SAUNIER S, HEIDET L, SILBERMANN F, BENESSY F, CALADO J, LE PASLIER D, BROYER M, GUBLER MC, ANTIGNAC C: Large homozygous deletions of the 2q13 region are a major cause of juvenile nephronophthisis. *Hum Mol Genet* 5:367-371, 1996.
53. HILDEBRANDT F, OTTO E, RENSING C, NOTHWANG HG, VOLLMER M, ADOLPHS J, HANUSH H, BRANDIS M: A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1. *Nat Genet* 17:149-153, 1997.

EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NO BRASIL

Paulo Andrade Lotufo

INTRODUÇÃO

Desde os anos 40, o Brasil tem apresentado mudanças significativas na sua estrutura econômica e social com o surgimento de um país urbano e industrializado. As conseqüências para o perfil de saúde foram o aumento da esperança de vida, a queda da mortalidade infantil, a diminuição das endozoonoses e o aumento da proporção das doenças cardiovasculares, dos cânceres, da cirrose e do diabetes¹.

MORTALIDADE

As doenças cardiovasculares representam o maior contingente de óbito considerando todas as idades em todo o país. A mortalidade proporcional, representada pela razão entre o número de mortes pela causa específica e o total de óbitos, revelou, em 1995, que a doença cardiovascular para am-

bos os sexos representa entre 49 a 40% do total de eventos mórbidos. Durante esse ano, 243 mil pessoas morreram tendo como causa principal as doenças do aparelho circulatório (Tabela 46.1).

Os dados de mortalidade do Brasil não permitem o cálculo de taxas de mortalidade para todo o país, pela falta de abrangência da região amazônica e rural nordestina, porém estudando-se as nove principais capitais no triênio 1990-92 (que, abrangendo ano censitário, reduz os erros de estimativa populacional), destaca-se: primeiro, que neste período observaram-se taxas maiores da doença coronária do que cerebrovascular (ao contrário de períodos anteriores); segundo, que a doença cerebrovascular apresenta incidência elevada entre as mulheres com menos de 60 anos e que, para faixa etária de 35 a 74 anos entre as mulheres, as doenças cerebrovasculares apresentam taxas iguais às da doença coronária (Tabela 46.2).

Tabela 46.1 – Principais causas definidas de mortalidade (em porcentagem) por sexo no Brasil para todas as idades em 1995 em ordem decrescente para o sexo masculino.

	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
	Excluídas causas externas			
Cardiovascular	29,0	38,0	36,9	40,7
Causas externas	18,0	6,6	–	–
Neoplasias	12,0	15,0	15,3	16,1
Respiratórias	10,7	11,7	13,6	12,6
Metabólicas e imunitárias	6,0	7,4	7,6	8,0
Digestivas	5,5	4,2	7,0	4,5
Infectoparasitária	5,1	5,3	6,5	5,6

Tabela 46.2 – Taxas de mortalidade^(a) por doença coronariana (CID-9:410-4) e por doença cerebrovascular (ICD-9: 430-438) por faixa etária e sexo nas capitais de áreas metropolitanas do Brasil^(b) no triênio 1990-92,

	Sexo	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	35-74 ^(c)
Coronária	M	29,0	57,3	109,2	194,0	320,6	481,1	704,1	984,4	214,8
CID-9 410-414	F	9,0	18,3	38,2	64,9	113,9	193,8	315,7	518,9	97,1
Cerebrovascular	M	23,8	42,4	73,5	119,6	184,9	274,4	429,8	676,6	135,4
CID-9: 430-438	F	21,7	33,4	50,3	79,6	114,8	162,3	266,4	444,2	96,2

(a) Razão (morte/população) por 100,000; dados brutos: mortalidade – DATASUS, Rio de Janeiro, RJ; população: IBGE, Brasília, DF.

(b) Belém, Fortaleza, Recife, Salvador, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo, Curitiba, Porto Alegre.

(c) Coeficiente ajustado para idade: método direto com ponderação pela população censitária de 1991.

A mortalidade pelas doenças cardiovasculares no Brasil apresenta um componente de realce, que são as altas taxas nas faixas etárias jovens (45-64 anos) quando comparadas às de países da Europa Ocidental, Estados Unidos, Canadá, Austrália e Japão².

Embora de incidência elevada, há uma tendência na maioria das capitais, principalmente em São Paulo, cidade e Estado, a uma queda lenta e progressiva tanto da doença coronária como da doença cerebrovascular³.

MORBIDADE

Os estudos de morbidade são mais escassos, como na maioria dos países. Os de incidência do infarto do miocárdio e do acidente vascular cerebral realizados no início da década de 80, em Salvador (BA) mostraram alta incidência e letalidade do acidente vascular cerebral naquela cidade quando comparadas a outros países, principalmente entre as mulheres^{4,5}. A prevalência de angina do peito foi estudada usando-se o questionário

de Rose, revelando freqüência maior da queixa entre mulheres do que homens na cidade de Araraquara (SP)⁶.

FATORES DE RISCO

Dentre os três principais fatores de risco para a doença coronária, hipertensão arterial (Tabela 46.3), tabagismo (Tabela 46.5) e hipercolesterolemia (Tabela 46.4), os dois primeiros foram relativamente bem pesquisados em várias cidades brasileiras e em períodos diversos. A comparação destes valores com os existentes em outros países, apesar de algumas diferenças metodológicas, mostram que a hipertensão tem incidência elevada, a hipercolesterolemia em Porto Alegre compara-se a valores nacionais dos Estados Unidos e o tabagismo apresenta freqüência baixa quando comparada a outros países, porém bastante relevante em termos de risco populacional, como observado nas altas taxas de cânceres de vias aerodigestivas superiores (cavidade oral, laringe e esôfago) e de pulmão¹⁷.

Tabela 46.3 – Hipertensão arterial no Brasil. Estudos de prevalência por local de realização, número de participantes (N), faixa etária, critério de classificação e sexo.

Local (referência)	N	Idade	Critério ^(a)	Masculino	Feminino	Total
Volta Redonda, RJ ⁷	655	20-74	OMS	19,7	20,6	20,2
Livramento, BA ⁸	506	>15	OMS	10,3	22,4	18,2
RS (Estado) ⁹	4835	20-74	OMS	10,0	13,7	11,9
São Paulo, SP ¹⁰	1479	15-59	OMS	15,8	7,3	11,6
			JNC	31,0	14,4	22,3
Araraquara, SP ¹¹	1199	15-74	OMS	32,0	25,3	28,3
			JNC	44,4	32,3	37,9
Rio de Janeiro, RJ ¹²	1270	>20	OMS	22,6	26,8	24,9

(a) OMS: Organização Mundial de Saúde: Pressão arterial sistólica acima de 160mmHg ou diastólica acima de 95mmHg. JNC: Joint National Committee: pressão arterial sistólica acima de 140mmHg ou diastólica acima de 90mmHg. Ambos critérios incluem os indivíduos em uso de medicação anti-hipertensiva.

Tabela 46.4 – Estudos de prevalência de hipercolesterolemia no Brasil. Inquéritos populacionais aleatórios.

	Homens	Mulheres
Porto Alegre, RS ¹⁵		
– % indivíduos com uma medida >190mg/dl	50	67
– média (intervalo de confiança 95%) mg/dl	196,4 (188,3-204,5)	207,6 (200,0-215,2)
São José do Rio Preto, SP ¹⁶		
– % indivíduos com uma medida >200mg/dl	31	39
– média (desvio-padrão) mg/dl	187,6 ± 53,3	196,9 ± 44,2

Tabela 46.5 – Estudos de prevalência de tabagismo no Brasil. Inquéritos domiciliares aleatórios.

Local	Homens	Mulheres	Total
Porto Alegre, RS ¹³	52	33	
São Paulo, SP ¹⁰	37,9	30	
PNSN ¹⁴			32,9

A dieta brasileira apresentou modificações sensíveis nas últimas décadas: a substituição da banha de porco pelos óleos vegetais pode significar um dado positivo, considerando o risco de aterosclerose pela ingestão de gorduras animais, e um dado negativo, porque está sendo acompanhada de um consumo energético proveniente de gorduras muito maior do que o previamente existente, o que pode estar associado ao aumento observado da obesidade na população brasileira¹⁸.

A maioria dos estudos populacionais sobre hipertensão, tabagismo e hipercolesterolemia foram realizados no sul e sudeste do país. Excetuase o inquérito de tabagismo da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição, onde este quesito não era o objetivo principal, e alguns estudos sobre hipertensão realizados entre populações indígenas.

HIPERTENSÃO ARTERIAL: ESTUDOS BRASILEIROS

O primeiro estudo populacional foi realizado no Rio Grande do Sul no final dos anos 70, onde uma análise geográfica mostrou características que merecem destaque como uma alta taxa de hipertensão nos municípios da região metropolitana de Porto Alegre (13,8%), seguido de Porto Alegre (12,3%), cidades pequenas do interior (11,4%) e a menor taxa foi encontrada na zona rural¹⁹. Este estudo teve duas análises, *a posteriori*, que mostraram que os migrantes provenientes da zona rural adquiriram os níveis tensoriais existentes na cidade¹⁹. Outro, estudando as atividades profissionais, revelou maiores taxas entre trabalhadores industriais e de serviço braçal do que entre profissionais liberais²⁰.

A relação entre hipertensão e estratificação social foi detectada também em Fortaleza (CE), onde moradores de favela tiveram as mais altas proporções de hipertensão (18%), seguidos pelos moradores de conjuntos habitacionais (14,9) e a mais baixa foi a obtida entre os moradores de casa própria (9%)²¹.

A relação entre renda e escolaridade também foi demonstrada em estudo realizado em Araraquara (SP), onde as maiores taxas foram encontradas em indivíduos com baixa escolaridade e renda²².

Um estudo específico sobre pressão arterial em trabalhadores revelou que os metalúrgicos, jornalistas e publicitários e motoristas de ônibus. As menores taxas foram as obtidas entre professores, médicos e advogados²³.

HIPERTENSÃO ARTERIAL: FATORES ETIOLÓGICOS

Entre os vários fatores que influenciam a pressão arterial de uma população, os principais estão ligados às condições de vida, como a urbanização, e ao estilo de vida, como a obesidade, a atividade física, o uso de álcool e principalmente a ingestão de sódio e de potássio. O estudo epidemiológico de maior alcance foi o INTERSALT, que mostrou que obesidade, uso de álcool e ingestão de sódio se associavam positivamente à curva de pressão arterial e idade e o consumo de potássio, ao contrário, relacionaria-se de forma negativa²⁴.

Uma comparação internacional das curvas de pressão arterial sistólica com idade mostrou que, na população de Araraquara (SP), o comportamento destas duas variáveis se assemelha à observada em Portugal, um dos locais com uma das maiores ingestões de sal e uma das maiores prevalências de hipertensão²⁵.

Entre os fatores de risco para hipertensão, o mais bem definido na população brasileira foi a obesidade. Um dos estudos mais recentes, realizado no Rio de Janeiro, mostrou uma associação muito forte entre prevalência de hipertensão e obesidade: as taxas de hipertensão aumentaram

2,4 vezes o índice de massa corpórea (inferior a 25kg/m² para a faixa superior a 30kg/m²). Esta relação se manteve após os ajustes por idade, sexo, cor, atividade física e nível educacional. Esta associação foi mais forte para homens, jovens e brancos¹².

A maioria dos estudos apresentados acima mostraram uma associação maior entre hipertensão e cor da pele, tal como se descreveu em vários estudos realizados nos Estados Unidos, porém dois trabalhos brasileiros negam que haja uma relação de causalidade entre raça e pressão arterial, ou entre a raça negra e hipertensão arterial.

O primeiro é um estudo com bases antropológicas realizados em Ribeirão Preto (SP), que mostrou que o componente racial era de importância menor quando associado ao grau de apoio social e da capacidade de competição que o indivíduo demonstrasse na entrevista. Ou seja, a situação social ao qual os descendentes de escravos africanos ainda são submetidos seria o fator determinante²⁶.

O segundo é um estudo de observação realizado em Kalunga (TO), um ex-quilombo, onde a prevalência de hipertensão entre negros é de 6,2%. Fatores de risco reconhecidos, como o índice de massa corpórea e a ingestão de sal foram relativamente baixos e a atividade física, elevada²⁷.

Dos estudos realizados entre os nativos brasileiros destaca-se o INTERSALT que não detectou hipertensão entre os únicos índios Yanomami associada a consumo zero de sal e índice de massa corpórea sempre inferior a 25kg/m²²⁸.

CONCLUSÕES

As doenças cardiovasculares são altamente prevalentes na população brasileira e, nas grandes metrópoles, a principal causa de mortalidade é a doença coronária. A mortalidade precoce por estas doenças é elevada, porém há uma tendência generalizada de declínio, lento, porém consistente.

Os estudos de morbidade mostram que a incidência da doença cerebrovascular e a prevalência de angina são igualmente elevadas mostrando que as taxas de mortalidade são reflexo mais da incidência do que da letalidade.

Os fatores clássicos de risco para doença coronária estão presentes em valores elevados, principalmente a hipertensão arterial. A hipertensão arterial apresenta um nítido determinante social estando presente nos setores pobres e menos educados da população brasileira.

Este panorama das doenças cardíacas no Brasil enseja o surgimento de duas agendas, uma de pesquisa e outra de intervenção. Ciência e Saúde Pública necessitam caminhar juntas na compreensão e no controle destas doenças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAYER G F, GOES DE PAULA S: Mortalidade nas capitais brasileiras 1930-1980. *RADIS-dados*, 2, 1984.
2. LOTUFO PA: A mortalidade precoce por doenças crônicas nas capitais de áreas metropolitanas do Brasil. São Paulo, 1996. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. [Tese de doutoramento].
3. LOLIO C A, LOTUFO P A, LIRA A C. et. al. Tendência da mortalidade por doença isquêmica do coração nas capitais de regiões metropolitanas do Brasil, 1979-89. *Arq Bras Cardiol* 64: 195-199, 1995.
4. LESSA I, BASTOS C A: Epidemiology of cerebrovascular accidents in the city of Salvador, Bahia, Brazil. *PAHO Bull* 17:292-303, 1983.
5. LESSA I, CORTES E, SOUZA J A, SOUZA-FILHO J, NETTO J P, ALMEIDA F A: Epidemiology of acute myocardial infarction in Salvador, Brazil: Incidence, lethality and mortality. *PAHO Bull* 22: 28-37, 1987.
6. LOTUFO PA, LOLIO CA: Prevalência da doença isquêmica do coração -angina pectoris e infarto antigo - em São Paulo: resultados preliminares de aplicação do questionário de Rose (abstract). *Arq Bras Cardiol* 65(S1):85,1995.
7. KLEIN CH, ARAUJO J W, LEAL M C: Inquérito epidemiológico sobre hipertensão arterial em Volta Redonda (RJ). *Cad Saude Publ* 1: 58-70, 1985.
8. BARRETO M L, MEIRA R L: Hipertensão arterial em uma comunidade do oeste de estado da Bahia (Brasil). *Arq Bras Cardiol* 34:363-366; 1980.
9. COSTA E: A cross-sectional survey of blood pressure in Rio Grande do Sul, Brazil. Londres, 1981.[PhD Thesis Faculty of Medicine, University of London].
10. REGO R A, BERARDO F, RODRIGUES S: Fatores de risco para as doenças crônicas não-transmissíveis no Município de São Paulo. *Rev Saude Publ* 24:277-285, 1990.
11. LOLIO C A: Prevalência da hipertensão arterial em Araraquara *Arq Bras Cardiol* 55:167-173, 1990.
12. BLOCH KV, KLEIN CH, de SOUZA e SILVA NA, NOGUEIRA AR, CAMPOS LHS: Hipertensão arterial e obesidade na Ilha do Governador-Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol* 62:17-22,1994.
13. DUNCAN B B, SCHMIDT M I, POLANCZYK C A, HOMRICH C S, ROSA R S, ACHUTTI A C: Risk factors for non-communicable diseases in a metropolitan area in the south of Brazil. Prevalence and simultaneity. *Rev Saude Publ* 27: 43-48,1993.
14. COITINHO D, LEÃO M, RECINE E, SICHIERI R. *Condições nutricionais da população brasileira: adultos e idosos*. Brasília, Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição, Ministério da Saúde, 1991. (Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição).
15. DUNCAN B B, BERGER C, SILVA M L, BASSANESI S, ACHUTTI A: Níveis séricos de colesterol em amostra representativa da população adulta de Porto Alegre. *Arq Bras Cardiol* 51:385-390,1988.
16. NICOLAU J C, BECHARA D L, NASCIMENTO D G, GRECO O T, JACOB J I B, LORGA A M: Perfil do colesterol na cidade de São José do Rio Preto. *Arq Bras Cardiol* 59:433-440,1992.
17. LOTUFO PA: Non-Communicable diseases in Brazil: mortality patterns, morbidity studies and risk factors. *Arch Latinoam Nutr* 47:4-9,1997.
18. MONDINI L, MONTEIRO C A: Mudanças no padrão nutricional brasileiro. *Rev Saude Publ* 28:433-439,1994.
19. LEAL M C: Migrações internas e pressão arterial. Rio de Janeiro, 1981. Escola Nacional de Saúde Pública. [Dissertação do Mestrado].
20. KLEIN C H: Hipertensão Arterial nos estratos geo-econômicos do Rio Grande do Sul. Rio de Janeiro, 1984. Escola Nacional de Saúde Pública. [Dissertation of Master]

21. ROUQUAYROL M Z, VERAS F, VASCONCELOS J, BEZERRA R, GOMES I, BEZERRA F: Fatores de risco na doença coronária. Inquérito epidemiológico em estratos habitacionais de um bairro de Fortaleza. *Arq Bras Cardiol* 49:339-347,1987.
22. LOLIO C A, PEREIRA J C, LOTUFO P A, de SOUZA J M: Arterial hypertension and possible risk factors. *Ver Saude Publ* 27: 357-362,1993.
23. DEBERT-RIBEIRO M, RIBEIRO A B, STABILE-NETO C: Hypertension and economic activities in São Paulo, Brazil. *Hypertension* 3(Suppl 2):233-237, 1981.
24. INTERSALT COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 297:319-328,1988.
25. LOTUFO P A, LOLIO C A: Aumento da pressão arterial com a idade: classificação pelo sistema de *Epstein-Eckoff* e comparação internacional(abstract). *Arq Bras Cardiol* 65(S1):94,1995.
26. DRESSLER W, SANTOS J E, VITERI F: Blood pressure, ethnicity and psychosocial resources. *Psychosom Med* 48:509-519,1986.
27. VEIGA-JARDIM P C, CARNEIRO O, CARNEIRO S, BAIOSCHI M N: Pressão arterial em comunidade negra isolada remanescente de quilombo: norte de Goiás; Kalunga. *Arq Bras Cardiol* 58:289-293,1992.
28. MANCILHA-CARVALHO J J A, BARUZZI R, HOWARD P, POULTER N, ALPERS M, FRANCO L, MARCOPITO L F, SPOONER V, DYER A, ELLIOT P, STAMLER J, STAMLER R: Blood pressure in four remote populations in the INTERSALT study. *Hypertension* 14:238-246,1989.

TRATAMENTO DAS HIPERLIPIDEMIAS

Jenner Cruz

Helga Maria Mazzarolo Cruz

José Maria Barbosa Filho



INTRODUÇÃO

Hiperlipidemia ou elevação anormal dos níveis de colesterol e/ou de triglicérides¹ é atualmente um problema comum e importante de saúde pública, especialmente após os valores considerados normais para os lípidos terem sido alterados para menos.

Da mesma forma que a hipertensão arterial sistêmica², a lipidemia aumenta com a idade. Até há poucos anos, uma mulher de 50 anos com 320mg/dl de colesterol ou um homem da mesma idade com 280mg/dl eram considerados normais pela antiga Tabela do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o mesmo não acontecendo atualmente, quando, para qualquer idade, o nível desejável de colesterol total sérico é inferior a 200mg/dl^{1,3}.

A hiperlipidemia é decorrente de desordens primárias, transmitidas geneticamente, ou secundárias a diferentes influências do meio externo ou de outras condições médicas (como o diabetes, a síndrome nefrótica, as doenças hepáticas colestáticas ou o hipotireoidismo), ou de uma combinação desses fatores¹.

A **hipercolesterolemia familiar** é uma forma grave de hiperlipidemia primária devida a uma mutação afetando a estrutura e a função dos receptores celulares que removem normalmente as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) do plasma. Por esse motivo a fração LDL-colesterol (LDL-C) se eleva muito no plasma e se deposita nos tendões e na pele, produzindo xantomias, e nas artérias, ateromas⁴. A hiperlipidemia familiar foi a primeira de uma série de desordens genéticas considerada capaz de causar infarto do mio-

cárdio⁵. Ela é transmitida geneticamente como um traço autossômico dominante, de tal forma que os heterozigotos são menos afetados que os homozigotos⁶. Nos heterozigotos (1 para 500 indivíduos), os níveis plasmáticos de colesterol situam-se habitualmente entre 350 e 550mg/dl e os xantomias tendinosos começam a aparecer após os 20 anos⁶. Nos homozigotos (1 para 1 milhão de indivíduos) a hipercolesterolemia é mais grave, variando entre 650 a 1.000mg/dl, os xantomias cutâneos podem aparecer desde os 4 anos e a coronaropatia inicia-se na infância e frequentemente leva à morte antes dos 20 anos de idade⁶.

As causas mais frequentes de dislipidemias secundárias são:

Diabetes mellitus não-insulino-dependente, em que são frequentes a hipertrigliceridemia e a hipo-LDL-colesterolemia, decorrentes do aumento da resistência periférica à insulina e hiperinsulinemia. A hipertrigliceridemia resulta de maior síntese de triglicérides a partir da oferta aumentada de glicose e ácidos graxos e também de redução de lipólise dos triglicérides (TG) ou fração VLDL-colesterol (VLDL-C)⁷.

Hipotireoidismo, em que o perfil lipídico é normal em apenas 8,5% dos casos. Ocorrem dislipidemias do tipos IIa, IIb e IV, respectivamente em 56, 34 e 1,5% dos casos⁸.

Síndrome nefrótica, na qual pode haver hipercolesterolemia marcada que depende principalmente de aumento de síntese hepática de LDL-C, em resposta à queda de pressão oncótica decorrente da hipoalbuminemia. A concentração sérica de triglicérides também se eleva, principalmente quando a albuminemia é inferior a 2g/dl^{9,10}.

Insuficiência renal crônica, com 30 a 50% dos casos apresentando hipertrigliceridemia¹¹.

Tabagismo, que se acompanha de redução média de 4,6mg/dl, da fração HDL-colesterol (HDL-C), em relação aos não-fumantes. O quadro é reversível em até dois meses com a interrupção do fumo¹².

A **obesidade** é associada à hiper-LDL-colesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia e hipertrigliceridemia¹³. A presença de obesidade, índice de massa corpórea (IMC) superior a 30, agrava a prevalência de dislipidemias em hipertensos obesos de raça branca, em relação aos não-obesos. Nos obesos, encontramos maior prevalência de dislipidemia tipo IIa (41% versus 26%), bem como das dislipidemias hipertrigliceridêmicas, tipo IIb e IV, (32% versus 16%)¹⁴. Nos indivíduos normotensos brancos encontramos correlação positiva e significativa entre os valores do índice de massa corpórea e os valores de LDL-C e de TG¹⁴.

TRATAMENTO DA HIPERLIPIDEMIA

Por que toda hiperlipidemia deve ser tratada? Porque há uma grande associação da hiperlipidemia, especialmente da hipercolesterolemia, mesmo não muito elevada, com o desenvolvimento de aterosclerose e da hipertrigliceridemia com o aparecimento de pancreatite¹. A aterosclerose é responsável pela maior parte dos casos de infarto do miocárdio e do cérebro, constituindo-se, assim, na principal causa de morte nos Estados Unidos, Europa Ocidental³ e também no Brasil. Primeiro experimentalmente em animais e posteriormente em humanos, demonstrou-se que as placas de aterosclerose podem regredir claramente se estes animais hipercolesterolêmicos forem colocados em regime normocolesterolêmico por tempo suficiente³. Embora seja possível reverter lesões ateroscleróticas estabelecidas, a principal meta do tratamento é prevenir, intervindo antes que as lesões apareçam ou tornem-se muito avançadas³.

Hoje existem muitos tipos de medicamentos capazes de normalizar as hiperlipidemias, sendo os mais utilizados as estatinas e os fibratos¹⁵. Porém se este tratamento é eficiente¹⁶, também é caro e não isento de efeitos colaterais, proporcionais à dose do medicamento utilizado¹⁷⁻¹⁹. Portanto, o tratamento não-farmacológico da hiperlipidemia tem duas finalidades: auxiliar o tratamento medicamentoso e, em alguns casos, substituí-lo.

O tratamento da hiperlipidemia pode ser cirúrgico, farmacológico e não-farmacológico.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico foi pensado nos casos de grandes hipercolesterolemias, em portadores homozigóticos de hipercolesterolemia familiar, em virtude de esses pacientes serem mais resistentes ao tratamento farmacológico que os heterozigóticos²⁰.

Starzl et al., em 1973, propuseram o uso da **anastomose portocava** para o tratamento de casos graves de hipercolesterolemia. Este tratamento reduz o colesterol plasmático em cerca de 50%, diminuindo a sua síntese, sem afetar os níveis plasmáticos de albumina nem outras funções hepáticas. Apesar desse sucesso, a maior parte destas cirurgias foi feita de 1973 a 1983²⁰⁻²⁵, diminuindo após, provavelmente devido ao aparecimento de medicamentos mais ativos.

Transplante de fígado. Starzl²⁶ e a equipe de cirurgiões da Universidade de Pittsburgh, em 1984^{26,27}, conseguiram baixar o colesterol total do plasma de uma criança de 6 anos de idade de 1.100 para 200 a 300mg/dl por meio de um transplante combinado fígado-coração. O transplante cardíaco foi necessário em virtude de a criança ter apresentado repetidos episódios de infarto do miocárdio. Posteriormente, com a adição de lovastatina, uma droga inibidora da redutase HMG CoA, conseguiram estabilizar os níveis de colesterol entre 150 e 200mg/dl.

OUTRAS FORMAS DE TRATAMENTO

Keller et al.²⁸ e Stein et al.²⁹, em 1986, relataram grande melhoria da aterosclerose de pacientes portadores da forma homozigótica da hipercolesterolemia familiar com repetidas sessões de **plasmaférese**, que já fora utilizada por Thompson et al. em 1975³⁰.

Interessante a descoberta de Starzl et al., em 1973²⁰, confirmada por Torsvik et al., em 1975³¹, de que a **hiperalimentação endovenosa** pode causar uma profunda e inexplicável redução da hipercolesterolemia em portadores homozigóticos de hipercolesterolemia familiar.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento farmacológico das hiperlipidemias foi objeto de um trabalho anterior nosso publicado em *Atualidades em Nefrologia* 2¹⁵.

TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO

O tratamento não-farmacológico pode ser dividido em dietético, exercício físico, controle de peso, do diabetes, da hipertensão, do álcool e do fumo.

Tratamento dietético

A dieta mais adequada para reduzir os lípides plasmáticos depende do tipo e do grau da hiperlipidemia³². Desde 1970 há o conhecimento de que a mortalidade por coronariopatias está relacionada à ingestão de **ácidos graxos saturados**³³.

O tratamento da hipercolesterolemia depende da ausência ou da presença de coronariopatia preexistente. Na ausência de doença coronariana, o tratamento da hipercolesterolemia é rotulado de prevenção primária; no caso de já existir doença coronariana, é chamado de prevenção secundária³².

Na prevenção primária, o tratamento dietético é indicado aos portadores de LDL-hipercolesterolemia (LDL-C de alto risco coronariano, superior ou igual a 160mg/dl) ou naqueles que apresentam valores-limite (LDL-C de 130 a 159mg/dl) e dois ou mais fatores de risco associados (como tabagismo, hipertensão arterial, *Diabetes mellitus*, obesidade, idade superior a 44 anos para o homem e 54 anos para as mulheres sem reposição estrogênica). Na prevenção secundária, é indicada a redução do LDL-C para menos de 100mg/dl. Apenas a dieta é ineficiente para alcançar esse grau de correção do LDL-C, sendo necessário o tratamento farmacológico com drogas hipocolesterolemiantes³².

A principal gordura da dieta são os triglicérides (TG), que representam 98% de sua quantidade total. Os 2% restantes são constituídos por fosfolípidos e monoglicérides. Os TG são compostos por uma molécula de glicerol e três ácidos graxos, que podem ser saturados (láurico, mirístico, palmítico, esteárico) ou insaturados (oléico, linoléico, aracdônico, eicosapentaenóico, decosaexaenóico). Essas gorduras são absorvidas no intestino delgado sob a forma de quilomicrons, nos quais também está dissolvido o colesterol. A redução da ingestão de gorduras saturadas de 17 para 6% do total do valor calórico é capaz de reduzir a colesterolemia em 28mg/dl, enquanto a redução do colesterol dietético de 240 para 80mg/1.000kcal reduz o colesterol sérico em apenas cerca de 10mg/dl. O efeito da redução das gorduras saturadas sobre a colesterolemia é, portanto, três vezes superior ao da redução da ingestão de colesterol propriamente dito³². Pelas razões expostas, a dieta indicada para tratamento da hipercolesterolemia consiste em reduzir as gorduras totais para menos de 20% da ingestão calórica e das gorduras saturadas para menos de 10%³⁴.

A dieta mais adequada deve ser hipocalórica nos pacientes com excesso de peso. A redução do teor de ácidos graxos e colesterol deve ser gradual³². A base da alimentação de origem animal deve ser de carnes de peixes e aves, sem a pele. Restringe-se o uso de carnes de boi e porco (car-

nes vermelhas) e de laticínios e queijos gordurosos. Os queijos magros e o leite desnatado são permitidos. Os óleos vegetais, ricos em ácidos graxos monoinsaturados como o ácido oléico são liberados. O óleo de coco e o de dendê são ricos em ácidos graxos saturados, sendo contra-indicados na dieta³².

A dieta deve ser rica em frutas e vegetais crucíferos como brócolis e couve-flor, além de vegetais carotenóides, especialmente os verdes e amarelos³⁵.

Como existem muitos indivíduos que mantêm sua colesterolemia normal, mesmo com dietas não adequadas, há uma grande controvérsia se seria importante que toda população seguisse sempre, obrigatoriamente, uma dieta pobre em gorduras. Essa medida deve reduzir a incidência de doença coronariana na população em geral, pois a maioria das mortes cardíacas ocorre em pessoas que possuem apenas moderadas elevações do colesterol circulante, isto é, menos de 240mg/dl³⁴, mas consideramos que essa medida, se for instituída não será seguida pela maior parte da população.

Campanhas realizadas nos Estados Unidos produziram uma queda apreciável na quantidade de calorias ingeridas diariamente e a população passou a preferir alimentos dietéticos e leites mais magros que os integrais, mas o consumo de queijos ricos em gordura e de carnes aumentou³⁴, bem como o número de obesos.

Os alimentos ricos em fibras abaixam significativamente a colesterolemia³⁶. Para os médicos naturalistas, a berinjela, a cenoura, a cebola e o jiló são os vegetais indicados para reduzir o colesterol circulante³⁷. Para a tradicional medicina chinesa, a *Crataegus cuneata*, o *Nelumbo nucifera* e a *Gynostemma pentaphylla* cozida são capazes de reduzir os níveis plasmáticos de lípidos, especialmente do colesterol³⁸. Outras plantas também são utilizadas no sul da Itália com essa finalidade: absinto ou losna (*Artemisia absinthium*), alcachofra (*Cynara scolymus*), alho (*Allium sativum*), bardana (*Arctium maius*), chicória (*Chicorium intybus*), freixo (*Fraxinus ornus*)³⁹. Finalmente, através de consulta ao Banco de Dados da Faculdade de Farmácia da Universidade de Illinois, em Chicago (NAPRALERT – NATURAL PRODUCTS ALERT), em 18 de julho de 1997, tomamos conhecimento de que, de 1975 a 1996, após a análise de mais de 124.000 artigos científicos, livros, abstracts e patentes coletados da literatura mundial, além da berinjela (*Solanum melongena*), 175 plantas possuem efeito hipolipemiante em humanos ou em animais, principal motivo pelo qual uma dieta rica em vegetais é útil para reduzir os níveis plasmáticos de lípidos.

Recentemente confirmamos que a berinjela comum escura, ingerida crua e com casca, líquida, é muito eficiente nesse particular⁴⁰⁻⁴². A **berinjela** (*Solanum melongena*) é uma fruta da família *Solanaceae*, cultivada no leste da Índia há cerca de 4000 anos, de onde se difundiu para a China e o Japão^{43,44}. Começou a ser cultivada na Europa, principalmente no Mediterrâneo e nos Balcãs, a partir do século XVII, de onde se espalhou para toda a América, sendo utilizada por todos os povos^{44,45}, sob diversos nomes⁴⁶ (ver Tabela 47.1).

Tabela 47.1 – Nomes da *Solanum melongena* nas diferentes línguas.

Em alemão: <i>Eierpflanze</i> ou <i>Eierfrucht</i>
Em birmanês: <i>kayan</i>
Em ceilandês: <i>katrikai</i>
Em conchinchinês: <i>caan</i>
Em espanhol: <i>berengena</i> ou <i>berenjena</i>
Em francês: <i>mélongène</i> ou <i>aubergine</i> (maçã indiana)
Em inglês: <i>eggplant</i> ou <i>brinjal</i>
Em hindu: <i>vāngi</i>
Em italiano: <i>melanzana</i> ou <i>petociano</i>
Em japonês: <i>nasu</i>
Em português: berinjela (nome de origem árabe)
Em romeno: <i>pattagele vinete</i>

Segundo a classificação Botânica, a berinjela é parente próxima do tomate, da batata, do pimentão e da pimenta^{45,45}. É muito utilizada na Itália, onde pode ser colhida durante todo o ano e onde se acredita ter propriedades afrodisíacas. Possui quatro espécies de cores diferentes: violeta escura, amarela, purpurina e branca, sendo a primeira mais saborosa⁴⁵.

Segundo o Grande Dicionário Universal de Pierre Larousse trata-se de um alimento um pouco indigesto, que deve ser usado com moderação, pois pode, quando utilizado de forma abusiva, produzir cólicas por gases, indigestão ou febre⁴⁷.

Em alguns países atribui-se a este fruto as mesmas propriedades da mandrágora, uma solanácea utilizada na Antigüidade e na Idade Média em feitiçaria⁴⁴. Foi indicada também para tosse, gripe e coqueluche. Em alguns indivíduos pode produzir sonolência, agindo como sonífero ou hipnótico^{44,47}.

Suas folhas têm um alcalóide semelhante à solanina, possuindo ligeiro odor narcótico, sendo usadas como emolientes e sedativos. Podem ser usadas externamente em cataplasmas e antiálgicos, em hemorróidas, queimaduras e inflamações⁴⁷.

Coube a Angel H. Roffo, na Argentina, em 1943, demonstrar pela primeira vez, em animais (coelhos e cães) e humanos, que esse vegetal tem a virtude de diminuir o colesterol e reduzir a ação das gorduras sobre o fígado⁴⁸. Aparentemente, a virtude dessa planta já era conhecida mas não confirmada e o Prof. Roffo já havia provado que outra planta, a alcachofra (*Cynara scolymus*), também era hipocolesterolemiantes⁴⁸, embora em menor grau. Como a divulgação de seu trabalho foi feito através de uma revista não indexada⁴⁸, essa propriedade da berinjela permaneceu desconhecida, não sendo relatada em nenhum livro ou trabalho consultados sobre tratamento de hipercolesterolemia.

Através da NAPRALERT da Universidade de Illinois, ficamos sabendo que, até 11 de maio de 1997, existiam 82 trabalhos publicados sobre a *Solanum melongena*, a grande maioria dos quais não indexados, sendo que em apenas cinco destes a sua ação hipocolesterolemiantes era descrita^{39,48-51}.

Tomamos conhecimento desta ação da berinjela em 1996, a qual foi por nós confirmada, em humanos⁴⁰⁻⁴². Coube aos médicos naturalistas divulgarem no Brasil³⁷ e em outros países a descoberta do Prof. Roffo⁴⁸.

Ainda não sabemos a forma ideal de utilizar a fruta. Aparentemente, ela é mais ativa crua, com a casca, perdendo a sua ação pelo calor mas experimentalmente, em animais, a berinjela e suas folhas também foram ativas dessecadas, cozidas ou em extratos aquosos ou hidroalcoólicos⁴⁸.

Preparo da berinjela

Utilizam-se cerca de 400g (350 a 450) de berinjela comum, violeta escura, com a casca. Os 400g de berinjela são líquidificados com o suco de três laranjas ou de outra fruta ou ainda com suco artificial, para melhorar o sabor, adoçado com açúcar ou adoçante. O resultado é uma mistura espessa, para ser ingerida com colher. O copo restante pode ser armazenado em geladeira para ser usado no dia seguinte. Pode-se fazer a mistura diariamente, bastando usar a metade das quantidades.

Em nossa experiência com o uso da berinjela em 20 pacientes, 2 homens e 18 mulheres, com idade média 59,6 anos, IMC 28,1kg/m², pressão arterial média 142 x 90mmHg, glicemia média 93mg/dl, alguns completando 222 dias de observação, obtivemos uma queda de até 30% no colesterol total e 43% na fração LDL-C, sem alterações significativas das frações HDL-C e VLDL-C⁴². Não verificamos variações significativas do peso corporal, ou seja, não ocorreu emagrecimento, o

que está de acordo com as observações do Prof. Roffo⁴⁸, que observou certo ganho de peso nos pacientes, com o uso da berinjela.

A berinjela reduz a hipercolesterolemia por baixar significativamente a fração LDL-C, sem afetar a fração HDL-C, ou os TG e sem diminuir o peso corpóreo.

Não é conhecido o modo de ação da berinjela. O Prof. Roffo, que estudou profundamente sua atividade hipocolesterolemiantes, demonstrou que a berinjela tinha uma ação colerética em cães, aumentando a excreção de colesterol e dos ácidos biliares dele derivados pela bile, o que poderia explicar a diminuição do colesterol no sangue⁴⁸. Em nossa experiência, a berinjela foi utilizada com a casca, sendo rica em fibras. A sua ação poderia ser semelhante à colestiramina, uma resina não absorvida, que se liga aos sais biliares, aumentando a sua excreção fecal e reduzindo a absorção intestinal de gorduras. Este fato aumentaria a produção de ácidos graxos a partir do colesterol⁵². A eliminação fecal combinada de ácidos biliares e de gordura acarretaria duas compensações: aumento do número de receptores de LDL-C e maior atividade da enzima HMG-CoA-redutase, responsável pelo controle da velocidade de síntese de colesterol⁵³. O aumento do número de receptores hepáticos de LDL-C provocaria a sua redução plasmática^{54,55}, exatamente o que ocorre com o uso da berinjela, sem afetar o nível de triglicérides do plasma.

A associação de colestiramina e ácido nicotínico pode induzir reduções de até 50 a 60% da fração LDL-C⁵⁶⁻⁵⁸. Como a berinjela é rica em nicotina⁵⁹, há a possibilidade de sua ação ser semelhante à associação colestiramina/ácido nicotínico.

O ácido nicotínico que existe em seus frutos⁵⁹ não seria capaz de explicar, por si só, o tipo de resposta clínica que encontramos, pois a sua principal ação é sobre os TG (fração VLDL-C)⁶⁰.

Recentemente, Ribeiro Jorge et al.⁶¹ trabalhando com coelhos hipercolesterolêmicos demonstraram que o uso de berinjela batido em líquido, com água, reduz o colesterol tecidual e a peroxidação lipídica das LDL nativas e aumenta o relaxamento dependente do endotélio. Uma última hipótese seria baseada no trabalho de Kusano et al., em 1987, de que os alcalóides das solanáceas, não especialmente da berinjela, seriam capazes de inibir a conversão enzimática de diidrolanosterol em colesterol, agindo num ponto além daquele em que age a enzima HMG-CoA-redutase, no metabolismo deste lipídeo⁶². As solanáceas possuem alcalóides em sua composição: anisodamina⁶³⁻⁶⁵, dauricina⁶⁴, solamargina⁶⁶, solanina⁶⁷, solasodina⁶⁸ etc. Não encontramos traba-

lhos comprovando existir algum efeito antilipídico conhecido nestes alcalóides. Concluímos que a *Solanum melongena* é um agente hipocolesterolemiantes potente e seguro, de origem natural. A identificação de seu(s) princípio(s) ativo(s) pode abrir caminho para uma nova classe de drogas hipocolesterolemiantes.

A *European Atherosclerosis Society* e o *National Education Program Adult Treatment Panel II* recomendam o tratamento não-farmacológico da hipertrigliceridemia, acima do nível sérico de 200mg/dl, através de medidas que visem corrigir a obesidade, a ingestão excessiva de álcool, o *Diabetes mellitus* e o sedentarismo. Os resultados dessas medidas são mais evidentes nos homens que nas mulheres^{69,70}.

Exercício físico

A atividade física regular e diária é muito importante para a saúde física e mental. Atividade física foi definida por Caspersen como "qualquer movimento do corpo, produzido pelos músculos esqueléticos, que resulte em gasto de energia"⁷¹. Um dos exercícios mais saudáveis é caminhar, em atividade moderada, 20 a 30 minutos por dia. Nos EUA 30% da população são completamente sedentários, 30% são pouco ativos e apenas 40% têm alguma atividade física, durante cerca de 20 ou mais minutos, três vezes por semana⁷¹.

Os estudos de Framingham mostram que os indivíduos sedentários são mais suscetíveis à aterosclerose e à morte súbita que indivíduos que mantêm um estilo de vida ativo⁷². Coronariopatas que passam a participar de programas de reabilitação cardíaca têm menor mortalidade cardiovascular do que os que permanecem sedentários.

A atividade física regular e o bom estado físico estão associados positivamente com a saúde mental e o bem-estar. As pessoas regularmente ativas têm menos ansiedade, depressão e são menos suscetíveis ao estresse que as sedentárias. Os exercícios aumentam a capacidade funcional do coração, reduzem os sintomas físicos e promovem melhor qualidade de vida⁷¹. Finalmente, o exercício aumenta a fração HDL-C e reduz o nível plasmático de TG⁷¹.

Controle de peso

Um programa combinado de dieta hipocalórica e atividade física regular parece ser a forma mais efetiva de se manter um peso ideal⁷¹. O exercício reduz o ganho de peso facilitando o controle da hipercolesterolemia.

Controle do diabetes

A atividade física aumenta a captação de glicose pelo músculo e aumenta a sensibilidade à insulina⁷⁴. A incidência de diabetes não-insulino-dependente é menor em escolares ativos que em sedentários, segundo dois estudos bem conduzidos⁷¹.

A hiperinsulinemia e a resistência à insulina, freqüentemente associadas à hipertensão, aceleram a aterogênese estimulando a oxidação de LDL-C⁷³. O diabetes malcontrolado costuma se acompanhar de hipertrigliceridemia e de aumento dos níveis de colesterol total plasmático à custa da fração LDL-C. O simples controle da glicemia é suficiente para reduzir ou mesmo normalizar a dislipidemia. O diabético deve procurar manter a glicemia nos limites da normalidade através de medicamentos, exercício, alimentação adequada e controle do peso corporal.

Controle de hipertensão

Alguns hipotensores são capazes de induzir ou agravar a dislipidemia. Por outro lado, embora não existam provas de que o controle da hipertensão possa reduzi-la, o tratamento rigoroso da hipertensão arterial sistêmica diminui a progressão da aterosclerose e a incidência de acidentes vasculares cardíacos ou cerebrais⁷⁴. Os hipertensos, com ou sem tratamento, apresentam maior prevalência de dislipidemia que os normotensos¹⁴. Por isso, pode-se dizer que um hipertenso convenientemente tratado tem uma sobrevida semelhante à de um normotenso⁷⁴. Considera-se um hipertenso convenientemente tratado quando a sua pressão é reduzida para cerca de 120 x 80mmHg ou menos, com o paciente assintomático, sem nenhum mal-estar ou hipotensão postural, mas, ao contrário, sentindo-se melhor⁷⁴.

Controle do álcool

O uso de bebidas alcoólicas deve ser diminuído¹, pois o álcool pode acarretar hiperlipidemia proporcional à quantidade consumida⁷⁵, enquanto o seu uso moderado reduz o risco coronariano⁷⁶.

Controle do fumo

Quarenta e cinco milhões de norte-americanos fumam, 28% dos homens e 23% das mulheres. O hábito de fumar é maior nas classes mais pobres e sem instrução profissional⁷⁷.

O fumo é responsável por 430.000 mortes por ano, nos Estados Unidos e por 80% das pneumopatias crônicas obstrutivas. Nos homens, 90% dos cânceres de pulmão, 92% dos cânceres da boca e

47% dos tumores da bexiga estão associados ao fumo; e em 87% dos cânceres da laringe em mulheres e 48% dos tumores renais⁷⁷. Além das doenças pulmonares e do câncer, o fumo é também a principal causa de morte por doenças cardiovasculares, além de grande fator de risco para doenças pépticas, osteoporose, menopausa precoce, redução da fertilidade, abortos, catarata etc.⁷⁷.

A ação do fumo sobre as doenças cardiovasculares ainda é malcompreendida, devendo abranger vários mecanismos: aumentar o débito cardíaco e transitoriamente a pressão arterial, lesar o endotélio, aumentar a fração LDL-colesterol, abaixar a fração HDL-colesterol, aumentar a coagulabilidade, produzir arritmias e uma hipóxia relativa, devido ao excesso de monóxido de carbono⁷⁶. Os contraceptivos orais⁷⁷, a hipertensão, o diabetes e a hipercolesterolemia potencializam os efeitos tóxicos do fumo sobre os vasos⁷⁸. O uso do fumo é incompatível com a boa saúde física e mental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WITZTUM JL, STEINBERG D: The hiperlipoproteinemias, in: *Cecil Textbook of Medicine*, 20th ed, edited by Bennet JC, Plum F, Philadelphia, WB Saunders Company, 1996, pp 1086-1095.
2. MASTER AM, DUBLIN LJ, MARKS HH: The normal blood pressure range and its clinical implications. *JAMA*, 143:1464-1470, 1950.
3. LEWIS B: Desirable plasmalipid and lipoprotein levels in adults, in: *The Role of Cholesterol in Atherosclerosis: New Therapeutic Opportunities*, Philadelphia, Hanley & Belfus, 1988, pp 163-171.
4. ROSS R: Atherosclerosis, in: *Cecil Textbook of Medicine*, 20th ed, edited by Bennet JC, Plum F, Philadelphia, WB Saunders Company, 1996, pp 291-295.
5. MULLER C: Xantomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand Suppl* 89:75-79, 1938.
6. GOLDSTEIN JL, BROWN MS: Familiar hipercholesterolemia, in: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed, edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, New York, McGraw Hill Information Services Company, 1989, vol 1, pp 1215-1250.
7. ZAVARONI I, DALL'AGLIO E, ALPI O, BONORA E, PEZZAROSSA A, BUTTURINI U: Evidence for an independent relationship between plasma insulin and concentration of high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. *Atherosclerosis* 55:259-266, 1985.
8. O'BRIENT T, DINNEEN SF, O'BRIEN PC, PALUMBO PJ: Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 68:860-866, 1993.
9. HEYMAN W, NASH G, GILKEY C, LEWIS M: Studies on the causal role of hypoalbuminemia in experimental nephrotic hyperlipemia. *J Clin Invest* 37:808-812, 1958.
10. NEWMARK SR, ANDERSON CF, DONADIO JV: Lipoprotein profiles in adult nephrotics. *Mayo Clin Proc* 50:359-366, 1975.
11. IBELS LS, SIMONS LA, KING JO, WILLIAMS PF, NEALE FC, STEWART JH: Studies on the nature and causes of hyperlipidemia in uremia, maintenance dialysis and renal transplantation. *Q J Med* 44:601-614, 1974.

12. MOFFATT RJ: Effects of cessation of smoking on serum lipids and high density lipoprotein-cholesterol. *Atherosclerosis* 74:85-89, 1988.
13. HUBERT HB, FEINLEIB M, McNAMARA PM, CASTELLI WP: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 67:968-977, 1983.
14. CRUZ HMM, CRUZ J, MION Jr D: Dyslipidaemias in white normotensive subjects and in white patients treated for essential hypertension. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 50:326-329, 1995.
15. CRUZ J, CRUZ HMM, CRUZERA AB: Tratamento das dislipidemias dos hipertensos idosos, em: *Atualidades em Nefrologia 3*, editado por Cruz J, David Neto E, Burdmann EA, Alves MAVFR, Salgado Filho N, Magalhães RL, Barros RT, São Paulo, Sarvier, 1992, pp 59-70.
16. The Scandinavian simvastatin survival group: randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1765-1769, 1994.
17. CORPIER CL, JONES PH, SUKI WN, LEDERER ED, QINONES MA, SCHMIST SW, YOUNG JB: Rhabdomyolysis and renal injury with lovastatin use. Report of two cases in cardiac transplant recipients. *JAMA* 260:239-241, 1988.
18. NORMAN DJ, ILLINGWORTH DR, MUNSON J, HONSENPUND J: Myolysis and renal failure in a heart transplant recipient receiving lovastatin. *N Engl J Med* 318:46-47, 1988.
19. BALLANTYNE CM, BOURGE RC, DOMALIK L, EISEN HJ, FISHBEIN DP, KUBO SH, LAKE KD, RADOVANCECIC B, TAYLOR DO, VETURA HO, YANCY CW, YOUNG JB: Treatment of hyperlipidemia after heart transplantation and rationale for the heart transplant lipid registry. *Am J Cardiol* 78:532-535, 1996.
20. STARZL TE, PUTNAM CW, CHASE HP, PORTER KA: Portocaval shunt in hyperlipoproteinemia. *Lancet* 2:940-944, 1973.
21. STARZL TE, CHASE HP, PUTNAM CW, NORA JJ: Follow-up of patient with portocaval shunt for the treatment of hyperlipidaemia. *Lancet* 2:714-715, 1974.
22. STARZL TE, PUTNAM CW, KOEP LJ: Portocaval shunt and hyperlipidemia. *Arch Surg* 113:71-74, 1978.
23. STEIN EA, MIENY C, SPITZ L, SAARON I, PETTIFOR J, HEIMANN KW, BERSOHN I, DINNER M: Portocaval shunt in four patients with homozygous hypercholesterolaemia. *Lancet* 1:832-835, 1975.
24. FORMAN MB, BAKER SG, MIENY CJ, JOFFE BI, SANDLER MP, MENDELSON D, SEFTTEL HC: Treatment of homozygous familial hypercholesterolemia with portocaval shunt. *Atherosclerosis* 41:349-361, 1982.
25. McNAMARA DJ, AHRENS Jr EH, KOLB R, BROWN CD, PARKER TS, DAVIDSON NO, SAMUEL P, McVIE RM: Treatment of familial hypercholesterolemia by portocaval anastomosis: effect on cholesterol metabolism and pool sizes. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:564-568, 1983.
26. STARZL TE, BILHEIMER DW, BAHNSON HT, SHAW Jr BW, HARDESTY RL, GRIFFITH BP, IWATSUKI S, ZITELLI BJ, GARTNER Jr JC, MALATAK JJ, URBARCH AH: Heart-liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1:1382-1383, 1984.
27. BILHEIMER DW, GOLDSTEIN JL, GRUNDY SC, STARZL TE, BROWN MS: Liver transplantation provides low density lipoprotein receptors and lowers plasma cholesterol in a child with homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 311:1658-1664, 1984.
28. KELLER C, SCHMITZ H, THEISEN K, ZOLLNER N: Regression of valvular aortic stenosis due to homozygous familial hypercholesterolemia following plasmapheresis. *Klin Wochenschr* 64:338-341, 1986.
29. STEIN EA, ADOLPH R, RICE V, GLUECK CJ, SPITZ HB: Nonprogression of coronary artery atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia after 31 months of repetitive plasma exchange. *Clin Cardiol* 9:115-119, 1986.
30. THOMPSON GR, LOWENTHAL R, MYANT NB: Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1:1208-1211, 1975.
31. TORSVIK H, FISCHER JE, FELDMAN HA, LESS RS: Effects of intravenous hyperalimentation on plasma-proteins in severe familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1:601-604, 1975.
32. LOTTENBERG AMP: Dieta na hipercolesterolemia, em: *Colesterol e Aterosclerose*, editado por Quintão E, Rio de Janeiro, Qualitymark Ed, 1992, pp 177-193.
33. KEIS A: Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 41:I-1-I-211, 1970.
34. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 269:3015-3023, 1993.
35. WEINSIER RL: Diet, in: *Cecil Textbook of Medicine*, 20th ed, edited by Bennet JC, Plum F, Philadelphia, WB Saunders Company, 1996, pp 29-31.
36. EDINGTON J, GEEKIE M, CARTER R, BENFIELD L, FISHER K, BALL M, MANN J: Effect of dietary cholesterol on plasma cholesterol concentration in subjects following reduced fat, high fibre diet. *Br Med J* 294:333, 1987.
37. BALBACH A, BOARIM DSF: *As Hortaliças na Medicina Natural*, 2^a ed, Itaquaquecetuba, Ed Vida Plena, 1992, pp 90-95, 116, 128, 185.
38. la COUR B, MOLGAARD P, YI Z: Traditional Chinese medicine in treatment of hyperlipidaemia. *J Ethnopharmacol* 46:125-129, 1995.
39. De FEO V, AQUINO R, MENGHINI A, RAMUNDO E, SENATORE F: Traditional phytotherapy in the Peninsula Sorrentina, Campania, Southern Italy. *J Ethnopharmacol* 36:113-125, 1992.
40. CRUZ J, CRUZ HMM, TEIXEIRA JEC, KOYAMA SM, SILVA EA, LOPES ESX, RIOS SH: Tratamento das dislipidemias de hipertensos essenciais com berinjela (*Solanum melongena*). Nota prévia (abstract). *Rev Soc Cardiol Est S Paulo* 7(3 Supl B):19, 1997.
41. CRUZ J, CRUZ HMM, BARBOSA FILHO JM, KOYAMA SH, TEIXEIRA JEC, LOPES ESX, RIOS SH: Tratamento da hipercolesterolemia de hipertensos essenciais com berinjela (*Solanum melongena*) (abstract). *J Bras Nefrol* 19(Supl 1):50, 1997.
42. CRUZ J, CRUZ HMM, BARBOSA FILHO JM: Non pharmacological treatment of hypercholesterolemia in essential hypertensives with *Solanum melongena* (eggplant), *in press*.
43. FINLEY JH: *Nelson's Encyclopaedia*, New York, Thomas Nelson and Sons, 1913, vol 4, pp 255.
44. CORNISH GA: *The Encyclopedia Americana: International Edition*, New York, Americana Corporation, 1970, vol 9, pp 758-759.
45. TRECCANI G: *Enciclopedia Italiana*, Roma, Istituto della Enciclopedia Italiana, 1934, vol 12, pp 797.
46. CORRÊA MP: *Dicionário das Plantas Úteis do Brasil*. Brasília, Ministério da Agricultura, 1984, vol 1, pp 299-300.
47. LAROUSSE P: *Grand Dictionnaire Universel*, Paris, Ad Grand Dictionnaire Universel, 1865, vol 10, pp 1486.
48. ROFFO AH: La berenjena como descolesterimizante (*Solanum melongena*). *Bol Inst Med Exp Estud Trat Cancer* (Buenos Aires) 20:515-578, 1943.
49. HERRMANN GR: Some experiment studies in hypercholesterolemic states. *Exp Med Surg* 5:149, 1947.

50. KAYAMORI F, IGARASHI K: Effects of dietary nasunin on the serum cholesterol level in rats. *Biosci Biotech Biochem* 58:570-571, 1994.
51. MATINEZ-LIROLA MJ, GONZALEZ-TEJERO MR, MOLERO-MESA J: Ethnobotanical resources in the Province of Almeria, Spain: Campos de Nijar. *Econ Bot* 50:40-56, 1996.
52. GRUNDY SM, AHRENS Jr EH, SALEN G: Interruption of the enterohepatic circulation of bile acids in man: comparative effects of cholestyramine and ileal exclusion on cholesterol metabolism. *J Lab Clin Med* 78:94-121, 1971.
53. BROWN MS, GOLDSTEIN JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostase. *Science* 232:34-47, 1986.
54. SHEPHERD J, PACKARD CJ, BICKER S, LAWRIE TDV, MORGAN HG: Cholestyramine promotes receptor-mediated low-density-lipoprotein catabolism. *N Engl J Med* 302:1219-1222, 1980.
55. KOVANEN PT, BILHEIMER DW, GOLDSTEIN JL, JARAMILLO JJ, BROWN MS: Regulatory role for hepatic low density lipoprotein receptors *in vivo* in the dog. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:1194-1198, 1981.
56. KANE JP, MALLOY MJ, TUN P, PHILLIPS NR, FREEDMAN DD, WILLIAMS ML, ROWE JS, HAVEL RJ: Normalization of low-density-lipoprotein levels in heterozygous familial hypercholesterolemia with a combined drug regimen. *N Engl J Med* 304:251-258, 1981.
57. BILHEIMER DW, GRUNDY SM, BROWN MS, GOLDSTEIN JL: Mevinolin and colestipol stimulate receptor mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:4124-4128, 1973.
58. ILLINGWORTH DR, BACON S: Hypolipidemic effects of HMG-CoA reductase inhibitors in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 60:33G-42G, 1987.
59. NOMA M, NOGUCHI M: Occurrence of nicotinamine in higher plants. *Phytochemistry* 15:1701-1702, 1976.
60. GRUNDY SM, MOK HY, ZECH L, BERMAN M: Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and tryglicerides in man. *J Lipid Res* 81:2538-2542, 1984.
61. RIBEIRO-JORGE PA, NEYRA LC, OSAKI RM, de ALMEIDA E, BRAGAGNOLO N: Efeito da berinjela sobre os lípidos plasmáticos, a peroxidação lipídica e a reversão da disfunção endotelial na hipercolesterolemia experimental. *Arq Bras Cardiol* 70(2):87-91, 1998.
62. KUSANO G, TAKAHASHI A, NOZOE S, SONODA Y, SATO Y: Solanum alkaloids as inhibitors of enzymatic conversion of dihydrolanosterol into cholesterol. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 35:4321-4323, 1987.
63. GUO HY, LORENZ RR, VANHOUTTE PM: Anisodamine at higher concentrations in inhibiting alpha-adrenergic response in isolate canine blood vessels. *Chin Med J* 106:452-457, 1993.
64. ZENG GQ, JU DW, SUN DX, RUI YC: Dauricine and anisodamine inhibited leukotrienes - and platelet activating factor induced DNA synthesis and proliferation of bovine cerebral microvascular smooth muscle cells in culture. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* 14:329-331, 1993.
65. YAO XJ, TAN YH, XU ZC, LI XY, CHEN SY: Effect of anisodamine against myocardial ischemia reperfused injuries and lipid peroxidation. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* 16:152-155, 1995.
66. REGERAT F, TEXTIER O, BARTHOLOMEU F, FRAISSE D: Microbiological conversions of solamargine. *Pharm Acta Hel* 68:169:171, 1994.
67. KEUKENS EA, de VRIJE J, JANSEN LA, de BOER H, JANSSEN M, de KROON AI, JONGEN WN, de KRUIJFF B: Molecular basis of glycoalkaloid induced membrane disruption. *Biochim Biophys Acta* 13:216-228, 1995.
68. BARBOSA FILHO JM, AGRA MF, OLIVEIRA RAG, PAULO MQ, TROLIN G, CUNHA EVL, ATAIDE JR, BHATTACHARYYA J: Chemical and pharmacological investigation of *Solanum* species of Brazil - a search for solasodine and other potentially useful therapeutic agents. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 86(Sup 2):189-191, 1991.
69. ROSENSON RS, McCORMICK A, URETZ EF: Distribution of blood viscosity valves and biochemical correlations in healthy adults. *Clin Chem* 42(8 Pt 1):1189-1195, 1996.
70. PYÖRÄLÄ K, De BACKER G, GRAHAM I, POOLE-WILSON P, WOOD D: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 4:1300-1331, 1994.
71. PRATT M: Exercise, in: *Cecil Textbook of Medicine*, 20th ed, edited by Bennet JC, Plum F, Philadelphia, WB Saunders Company, 1996, pp 31-33.
72. GORDON T, CASTELI WP, HJORTLAND MC, KANNEL WB, DAWBER TR: Diabetes, blood lipids, and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 87:393-397, 1977.
73. KARIO K, MATSUI T, KOBAYASHI H, IMIYA M, MATSUI M, SHIMADA K: Nocturnal fall o blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 27:130-135, 1996.
74. CRUZ J: Hipertensão arterial, em: *Nefrologia*, editado por Cruz J, Praxedes JN, Cruz HMM, São Paulo, Sarvier, 1995, pp 359-386.
75. GOLDSTEIN DB: *Pharmacology of Alcohol*, New York, Oxford University Press, 1983.
76. OPARIL S: Arterial hypertension, in: *Cecil Textbook of Medicine*, 20th ed, edited by Bennet JC, Plum F, Philadelphia, WB Saunders Company, 1966, pp 256-270.
77. BENOWITZ NL: Tobacco, in: *Cecil Textbook of Medicine*, 20th ed, edited by Bennet JC, Plum F, Philadelphia, WB Saunders Company, 1996, pp 33-36.
78. KANNEL WB: Importance of hypertension as a major risk factor in cardiovascular disease, in: *Hypertension*, edited by Genest J, Koiv E, Kuchel O, New York, Mc-Graw-Hill Book Co, 1977, pp 888-910.

NEFROPATIA DIABÉTICA E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO DIABETES

Antonio Bartolomeu Cruzera
Helga Maria Mazzarolo Cruz



INTRODUÇÃO

O *Diabetes mellitus* (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) são as duas doenças mais comuns nos países industrializados e a frequência dessas duas patologias nessas populações aumenta com a idade¹⁻⁴. Cerca de 2,5 a 3 milhões de americanos têm diabetes e hipertensão, sendo que a associação das duas doenças aumenta consideravelmente o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular^{5,6}.

Estima-se que 35 a 75% das complicações do diabetes possam ser atribuídas à hipertensão; sua prevalência é particularmente alta nos pacientes diabéticos do tipo I com nefropatia clínica e está presente já na fase pré-proteinúrica nos diabéticos do tipo II. Neste resumo abordaremos a nefropatia diabética e seus aspectos fisiopatológicos, as peculiaridades da hipertensão no paciente diabético e as estratégias para um tratamento racional do paciente diabético e hipertenso com nefropatia.

NEFROPATIA DIABÉTICA

A nefropatia diabética não é apenas a principal causa isolada de insuficiência renal crônica terminal (IRC) nos Estados Unidos mas também uma das complicações mais sérias que se desenvolvem no paciente diabético. Nos diabéticos do tipo I, a incidência de IRC situa-se entre 20 e 40%, enquanto nos diabéticos do tipo II, varia de 10 a 20%⁷.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA NEFROPATIA DIABÉTICA

A patogênese e a progressão da nefropatia diabética correlacionam-se a múltiplos fatores, tais como: alterações hemodinâmicas, nível glicêmico e fatores genéticos⁸.

Alterações hemodinâmicas

Nas fases iniciais da doença, observa-se um aumento de 25 a 50% no ritmo de filtração glomerular (RFG) dos pacientes DM do tipo I e numa significativa proporção de pacientes DM do tipo II⁹. Os fatores implicados e que influenciam o RFG no diabetes são múltiplos e incluem: hormônio de crescimento, insulina, glucagon, fatores de crescimento, corpos cetônicos, ingesta protéica, catecolaminas, peptídeo natriurético atrial, prostaglandinas, sistema renina-angiotensina, óxido nítrico. Diversos modelos experimentais têm sido usados para tentar estabelecer a participação de cada um desses fatores na patogênese da hiperfiltração e no desenvolvimento da nefropatia diabética¹⁰.

A hipertensão capilar glomerular pode ocorrer independentemente da hipertensão sistêmica e constitui um fator de grande relevância no desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética. Esta forma de hipertensão "localizada" determina uma agressão mecânica, induzindo danos à célula epitelial e endotelial e alterando a barreira de filtração glomerular. O aumento da tensão no capilar glomerular leva a um espessamento da membrana basal, proliferação de células mesangiais e aumento da produção de matriz mesangial.

Controle glicêmico

Vários estudos mostram que o controle da glicemia limita a evolução da nefropatia diabética. Num desses estudos, foi observado que um controle glicêmico adequado (medido pela hemoglobina glicosilada – $HbA_{1c} \leq 7,0\%$) reduziu o risco de desenvolvimento de nefropatia (definido pela excreção de albumina) em 50%, quando comparado a um grupo cujos níveis de HbA_{1c} eram maiores que 9,0%¹¹.

Foram propostos alguns mecanismos pelos quais a elevação dos níveis de glicemia influenciaria o desenvolvimento da nefropatia diabética:

1. Formação dos produtos finais de glicosilação avançada (AGE's): no contexto da hiperglicemia, a glicose se ligaria às proteínas, formando os produtos intermediários de Amadori, compostos não-estáveis cuja reação é de fácil reversão com o controle glicêmico. Com a hiperglicemia persistente, os compostos de Amadori são convertidos nos chamados produtos finais de glicosilação avançada (AGE's), compostos estáveis que não se desfazem com o controle da glicemia. O AGE's promove uma alteração na estrutura das proteínas, desregulação do sistema enzimático, anormalidades na ligação de certas proteínas a moléculas reguladoras e ativação de componentes da família das citoquinas, através da ligação com o seu receptor¹².
2. Pode haver também a glicosilação de proteínas circulantes tais como a albumina. A deposição de algumas proteínas no glomérulo tem sido observada, associada ao aumento da produção da matriz mesangial em modelos experimentais¹³.
3. O metabolismo da glicose pela via dos polióis, resulta numa diminuição de NADPH (forma reduzida de fosfato de nicotina-adenosina-dinucleotídeo), glutatión e mioinositol, bem como um aumento na produção de sorbitol; embora a participação deste composto na patogênese da nefropatia diabética seja ainda incerta¹⁴.

Aspectos genéticos

Várias linhas de pesquisa evidenciam uma "susceptibilidade" genética para o desenvolvimento de nefropatia diabética, através de estudos de grupos de famílias e daqueles que evidenciam a associação entre nefropatia e história familiar de hipertensão¹⁵.

Recentemente polimorfismos genéticos no sistema renina-angiotensina têm sido observados e implicados no desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética¹⁶⁻¹⁸.

HIPERTENSÃO ARTERIAL E DIABETES MELLITUS

A prevalência de hipertensão em indivíduos diabéticos é duas vezes maior que numa população de não-diabéticos. Essa proporção é válida para o DM tipo II e provavelmente também para o tipo I.

A raça, a idade, o sexo, a presença maciça de proteinúria, o aumento do índice de massa corpórea (IMC) e o tempo de evolução do DM são os principais determinantes da elevação da pressão arterial, particularmente a pressão sistólica, nos pacientes diabéticos¹⁹⁻²³.

Algumas diferenças na evolução e no aparecimento da hipertensão no diabetes são pertinentes:

DM TIPO I (INSULINO-DEPENDENTE)

O nível pressórico nesses pacientes mantém-se normal até o desenvolvimento de proteinúria persistente (excreção urinária de albumina maior que 300mg/24h); se a nefropatia não se desenvolver, esses pacientes se manterão normotensos. Uma vez instalada a nefropatia clínica, observa-se um aumento da pressão arterial, num ritmo de elevação médio de 1mmHg/mês (sistólica)²⁴. A pressão sistólica e a diastólica elevam-se proporcionalmente. Um ligeiro aumento da pressão arterial, microalbuminúria (excreção urinária de albumina entre 30 e 300mg/24h), diminuição (ou "normalização") do RFG e talvez aumento da resistência vascular são marcadores observados na nefropatia diabética incipiente. Chavers et al.²⁵ observaram a presença de microalbuminúria em pacientes diabéticos hipertensos, a qual, juntamente com a redução do RFG, constitui um dos indicadores de alteração estrutural nesse grupo de pacientes.

DM TIPO II (NÃO-INSULINO-DEPENDENTE)

Estudos mostram que nesses pacientes a elevação da pressão arterial ocorre de forma independente do aumento da massa corpórea^{26,27}. Aproximadamente 28% dos pacientes DM tipo II já são hipertensos quando o diagnóstico de DM é feito. Muitas vezes a pressão sistólica aumenta mais que a diastólica. A hipertensão nesses pacientes não se correlaciona necessariamente com a presença de nefropatia. Particularmente nesse grupo outros fatores podem estar presentes: obesidade, sedentarismo, idade avançada, dislipidemia, tabagismo, história familiar. A obesidade e a inatividade física, quando associadas à resistência insulínica, correlacionam-se com a elevação da pressão arterial; perda de peso e atividade física melhoram o controle dos níveis pressóricos.

HIPERTENSÃO, HIPERINSULINEMIA E RESISTÊNCIA À INSULINA

Vários estudos têm mostrado a associação entre hiperinsulinemia e hipertensão e recentemente várias revisões têm abordado a síndrome de resistência à insulina: DM, hipertensão, dislipidemia, obesidade, doença aterosclerótica coronariana, microalbuminúria²⁸⁻³¹.

Alguns mecanismos pelos quais a insulina pode estar relacionada ao desenvolvimento de hipertensão foram propostos:

HIPERINSULINEMIA E RETENÇÃO DE SÓDIO

Estudos em humanos³¹⁻³³ e modelos animais³⁴ têm mostrado que a insulina é um potente hormônio antinatriurético cujo efeito resulta em uma ação direta do hormônio no túbulo renal, bem como em uma ação indireta mediada pela estimulação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, bem como pela inibição do peptídeo natriurético atrial³⁵⁻³⁹. Está bem estabelecido que o sódio corpóreo total e principalmente a concentração de sódio nas células da musculatura lisa vascular estão aumentadas em pacientes diabéticos com hipertensão^{40,41}. Esse aumento na concentração de sódio sensibiliza essas células ao efeito pressórico da angiotensina II e norepinefrina. O efeito anti-hipertensivo dos diuréticos pode estar ligado à reversão desse efeito.

HIPERINSULINEMIA E SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO (SNS)

A infusão de insulina em doses suficientes para promover euglicemia aumenta a concentração de norepinefrina no plasma³⁷. A estimulação do SNS pode aumentar a pressão através de um aumento do débito cardíaco, do volume sanguíneo cardiopulmonar, da resistência periférica e da retenção renal de sódio. A sua ativação constitui um potente mecanismo de antagonismo à ação da insulina, perpetuando a hiperinsulinemia e "fechando" o ciclo resistência insulínica-hipertensão⁴².

A INSULINA E OS SISTEMAS TRANSPORTADORES DE CÁTIOS

A insulina afeta um número grande de íons, regulando a concentração de sódio, potássio, cálcio, pH celular⁴³ (íons hidrogênio), entre outros. A alteração na regulação de um ou mais desses íons pode estar relacionada ao desenvolvimento de hipertensão. Por exemplo, a insulina estimula o transporte $\text{Na}^+\text{-H}^+$, aumentando os níveis de sódio

intracelular e sensibilizando as células da musculatura lisa vascular aos efeitos pressóricos da angiotensina II, norepinefrina e da sobrecarga de sódio⁴⁴⁻⁴⁶.

TRATAMENTO

O enfoque atual no tratamento do paciente diabético e hipertenso abrange não somente o controle dos níveis pressóricos, mas também a redução concomitante da albuminúria e a estabilização do ritmo de filtração glomerular (RFG). O tratamento anti-hipertensivo, quando instituído precocemente, ainda na fase de microalbuminúria, pode reduzir satisfatoriamente a albuminúria, prevenindo a evolução para nefropatia clínica⁴⁷⁻⁴⁹.

Diversos estudos foram conduzidos e estão sendo realizados com os mais variados esquemas terapêuticos. Estudos com inibidores da enzima conversora da angiotensina I (IECA), bloqueadores de canais de cálcio e associação de betabloqueador e diurético resultaram em dados conflitantes⁵⁰⁻⁵². No entanto, os IECA se mostraram eficazes na redução da albuminúria e houve uma estabilização da função renal no período estudado. O mecanismo proposto para tal "renoproteção" seria a atenuação da hipertensão capilar glomerular, que poderia ocorrer independentemente do efeito na redução da pressão sistêmica^{53,54}. Os demais esquemas terapêuticos constituem uma alternativa eficaz para o controle dos níveis pressóricos, porém vários estudos não puderam demonstrar a redução da albuminúria de forma similar aos IECA^{55,56}. Vários autores recomendam o uso dos IECA como primeira opção para o tratamento do paciente diabético, hipertenso e com albuminúria persistente, porém muitas vezes esse esquema não é suficiente para um adequado controle da pressão arterial; sendo assim, a adição de uma ou mais drogas ao esquema monoterápico inicial é possível e justificável, desde que reduzam satisfatoriamente a pressão arterial aos níveis desejados e não promovam alterações metabólicas (alterações de glicemia e no perfil lipídico) no paciente diabético. Os estudos sugerem que, para o paciente diabético e hipertenso, os níveis pressóricos desejáveis sejam de 130/85mmHg ou menos^{57,58}.

RESUMO

Diabetes e hipertensão são doenças comuns nos países industrializados. A hipertensão agrava a nefropatia diabética, acelerando o processo. Fatores hemodinâmicos, metabólicos e genéticos estão envolvidos na patogênese da nefropatia, embora a participação efetiva de cada um desses fa-

tores ainda não seja plenamente compreendida. A hipertensão coincide com o início da doença renal no diabetes tipo I e tem participação importante na síndrome de resistência à insulina do diabetes tipo II. Normalização da pressão arterial, redução da microalbuminúria e prevenção da nefropatia clínica são os objetivos da terapêutica anti-hipertensiva. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina I parecem satisfazer esses objetivos; no entanto, estudos adicionais são necessários para confirmar definitivamente a função renoprotetora desse grupo de drogas ou outros esquemas terapêuticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- OSTER JR, MATERSON BJ, EPSTEIN M: Diabetes mellitus and hypertension. *Cardiovasc Risk Factors* 1:25-46, 1990.
- FULLER JH: Epidemiology of hypertension associated with diabetes mellitus. *Hypertension* 2:113-117, 1985.
- MOGENSEN CE: Diabetes and hypertension. *Lancet* 1:388-389, 1979.
- SOWERS JR: Hypertension in the elderly. *Am J Med* 82(Suppl 1B):1-8, 1987.
- CHRISTLIEB AR, WARRAM JH, KRÓLEWSKI AS, BUSICK EJ, GANDA OP, ASMAL AC, SOELDNER JS, BRADLEY RF: Hypertension: The major risk factor in juvenile-onset insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 30:90-96, 1981.
- HARRIS MI, HADDEN WC, KNOWLER WC, BENNETT PH: Prevalence of diabetic and impaired glucose levels in the US population aged 20-74 years. *Diabetes* 36:523-534, 1987.
- UNITED STATE RENAL DATA SYSTEM: USDRS Annual Data Report. Bethesda, MD, The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, July 1994.
- HOSTETTER TH: Diabetic nephropathy: Metabolic versus hemodynamics. *Diabetes Care* 15:1205-1215, 1992.
- HOSTETTER TH: Pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Adv Endocrinol Metab* 2:221-248, 1991.
- HOSTETTER TH, RENNKE HG, BRENNER BM: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 318:140-145, 1988.
- THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986, 1993.
- BOEL E, SELMER J, FLOGDARD HJ, JENSEN T: Diabetic late complications: Will aldose reductase inhibitors of advanced glycosylation endproduct formation hold promise? *J Diabetes Complications* 9:104-129, 1995.
- BROWNLEE M, PONGOR S, CERAMI A: Covalent attachment of soluble proteins by nonenzymatically glycosylated collagen. *J Exp Med* 158:1739-1744, 1983.
- CHODHURY TA, KUMAR S, BURNETT AH, BAIN SC: Nephropathy in type I diabetes: The role of genetic factors. *Diabet Med* 12:1059-1067, 1995.
- SEAQUIST ER, GOETZ FC, RICH S, BARBOSA J: Familial Clustering of diabetic kidney disease: evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 320:1161-1165, 1989.
- O'HARE JA, ROLAN JM, WALTERS G, CORRALL RJ: Impaired sodium excretion in response to volume expansion induced by water immersion in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Sci* 71:403-409, 1986.
- DRURY PL, SMITHY GM, FERRIS GB: Increased vasopressor responsiveness to angiotensin II in type I (insulin dependent) diabetic patients Without complications. *Diabetologia* 27:174-179, 1984.
- PARVING HH, JACOBSEN P, TARNOW L, ROSSIG P, LECERF L, POIRIER O, CAMBIEN F: Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene on progression of diabetic nephropathy during inhibition of angiotensin of converting enzyme: Observational follow up study. *BMJ* 313:591-594, 1996.
- KANNEL WB, SCHWARTZ MJ, MCNAMARA PM: Blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Dis Chest* 56:43-52, 1969.
- GOLAY A, FELBER JP, JEQUIER E, DeFRONZO RA, FERRANNINI E: Metabolic basis of obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 4:727-747, 1988.
- WILLIAMS RR, HUNT SC, HUIDA H, SMITH JB, ASH KO: Sodium-lithium countertransport in erythrocytes of hypertension prone families in Utah. *Am J Epidemiol* 11:338-344, 1983.
- HENRY RR, SCHEAFFER L, OLEFSKY JM: Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in NIDDM. *J Clin Endocrinol Metab* 61:917-925, 1985.
- KOIVISTO VA, YKI-JÄRVIREN H, DeFRONZO RA: Physical training and insulin sensitivity. *Diabetes Metab Rev* 1:445-481, 1986.
- DeFRONZO RA, FERRANNINI E: Insulin Resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14:173-194, 1991.
- CHAVERS BM, BILOUS RW, ELLIS EN, STEFFES MW, MAUER SM: Urinary albumin excretion is a predictor of renal structure in type I diabetic patients without overt proteinuria. *N Engl J Med* 320:966-970, 1989.
- DeFRONZO RA: Insulin resistance, hyperinsulinemia and coronary artery disease: a complex metabolic web. *J Cardiovasc Pharmacol* 20(Suppl 11):51-516, 1992.
- REAVEN GM: Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988.
- FERRANNINI E, HAFFENER SM, MITCHEL BD, STERN HP: Hyperinsulinaemia: The Key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 34:416-422, 1991.
- MOGENSEN CE, HANSEN KW, MAU PEDERSEN M, CHRISTENSEN CK: Renal Factors influencing blood pressure threshold and choice of hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 14(Suppl 4):13-26, 1991.
- MOGENSEN CE, CHRISTENSEN CK: Blood Pressure changes and renal function changes and function changes in incipient and overt diabetic nephropathy. *Hypertension* 7(Suppl 1D):II-8-II-13, 1985.
- DeFRONZO RA: Lilly Lecture. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37:667-687, 1988.
- DeFRONZO RA, BONADONNA RC, FERRANNINI E: Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 15:318-368, 1992.
- DeFRONZO RA, COOKE CR, ANDRES R, FALOONA GR, DAVIS PJ: The effects of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 55:845-855, 1975.
- TREVISAN R, FIORETTO P, SEMPLICINI A, OPOCHER G, MANTERO F, ROCCO S, REMUZZI G, MOROCUTTI A, ZANETTE G, DONADON V, PERICO N, GIORATO C, NOSADINI R: Role of insulin and natriuretic peptide in sodium retention in insulin-treated IDDM patients during isotonic volume expansion. *Diabetes* 39:289-298, 1990.
- DeFRONZO RA, GOLDBERG M, AGUS ZS: The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* 58:83-90, 1976.

36. BAUN M: Insulin stimulates volume absorption in the proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 79:1104-1109, 1987.
37. ROWE JW, YOUNG JB, MINAKER KL, STEVENS AL, PALLOTTA L, LANDESBERG L: Effect of insulin and glucose infusion on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 30:219-225, 1981.
38. FIORETO P, MUOLLO B, FARONATO PP, OPOCHER G, TREVISAN R, TIENGO A, MANTERO F, REMUZZI G, CREPALDI G, NOSADINI R: Relationship among atrial natriuretic peptide and insulin in insulin-dependent diabetes. *Kidney Int* 41:813-821, 1992.
39. WEIDMANN P, BERRETTA-PICCOLI C, TROST BN: Pressor factors and responsiveness in hypertension accompanying diabetes mellitus. *Hypertension* 7(6 Pt 2):II33-II42, 1985.
40. WEIDMANN P, FERRARI P: Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 14:220-232, 1991.
41. DALY PA, LANDESBERG L: Hypertension in obesity and NIDDM: role of insulin and sympathetic nervous system. *Diabetes Care* 14:240-248, 1991.
42. ANDERSON EA, HOFFMANN RP, BALON TW, SINKEY CA, MARK AL: Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 87:2246-2252, 1991.
43. HILTON PJ: Na⁺ transport in hypertension. *Diabetes Care* 14:233-239, 1991.
44. ORTOLA FV, BALLERMAN BJ, ANDERSON S, MENDES RE, BRENNER BM: Elevated plasma atrial natriuretic peptide levels in diabetic rats. *J Clin Invest* 80:670-674, 1987.
45. NOSADINI R, FIORETO P, TREVISAN R, CREPALDI G: Insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. *Diabetes Care* 14:210-219, 1991.
46. MOORE RD, GUPTA RK: Effect of insulin on intracellular pH as observed by phosphorus-31 NMR spectroscopy. *Int J Quantum Chem Symp* 33:203-210, 1986.
47. LACOURCIÈRE Y, NADEAU A, POIRIER L, TANCRÈDE G: Captopril or conventional therapy in hypertensive type II diabetics. Three year analysis. *Hypertension* 21:789-794, 1993.
48. MATHIENSEN ER, BORCH-JOHNSEN K, JENSEN DV, DECKERT T: Improved survival in patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 32:884-886, 1989.
49. MOGENSEN CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Engl J Med* 310:356-360, 1984.
50. SLATAPER R, VICKNAIR N, SADLER R, BAKRIS GL: Comparative effects of different antihypertensive treatments on progression of diabetic renal disease. *Arch Intern Med* 153:973-980, 1993.
51. NIELSEN FS, ROSSING P, GALL MA, SKOTT P, SMIDT UM, PARVING HH: Impact of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 43:1108-1113, 1994.
52. SANO T, KAWAMURA T, MATSUMAE H, SASAKI H, NAKAYAMA M, HARA T, MATSUO S, HOTTI N, SAKAMOTO N: Effects of long-term enalapril treatment on microalbuminuria in well controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 17:420-424, 1994.
53. ZATZ R, DUNN BR, MEYER TW, ANDERSON S, RENNKE HG, BRENNER BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77:1925-1930, 1986.
54. MATSUSAKA T, HYMES J, ICHIKAWA I: Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice. *J Am Soc Nephrol* 7:2025-2043, 1996.
55. DEMARIE BK, BAKRIS GL: Effects of different calcium antagonists on proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 113:987-988, 1990.
56. FOGARI R, ZOPPI A, PASOTTI C, MUGELLINI A, LISORDI P, LAZZARI P, CORRADI L: Comparative effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in hypertensive patients with non insulin dependent diabetes mellitus and impaired renal function. *J Hum Hypertens* 9:13-15, 1995.
57. JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE (JNC V), 5th: *Arch Intern Med* 153:154-183, 1993.
58. TREATMENT OF HYPERTENSION IN DIABETES: Consensus statement. *Diabetes Care* 16:1394-1401, 1993.

UMA VISÃO NEFROLÓGICA DE CARDIOPATIA HIPERTENSIVA

José Luiz Santello
Décio Mion Júnior



INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares e suas complicações continuam na liderança das estatísticas de causas de óbito e de morbidade em todo o mundo. Apesar disto, nos últimos 40 anos houve um grande progresso na terapêutica destas doenças, evidenciado pelo substancial aumento da expectativa de vida¹. Este progresso pode ser creditado, em grande parte, à compreensão da fisiopatologia da hipertensão arterial e de uma de suas mais sérias complicações, a cardiopatia hipertensiva.

A cardiopatia hipertensiva é a designação ampla, aplicada às doenças que acompanham a hipertensão arterial, a saber: a síndrome da insuficiência cardíaca, as arritmias, a hipertrofia ventricular e, cada vez mais, a doença arterial coronariana, com suas complicações. Todas estas patologias e síndromes são muito prevalentes nos pacientes nefrológicos e este enfoque será objeto deste capítulo.

A DOENÇA CORONARIANA ISQUÊMICA – ATEROGÊNESE

Um dos desafios do médico ao abordar a DAC – Doença Arterial Coronariana – é a apresentação clínica – pleomórfica e assintomática nas fases iniciais – e a etiologia, essencialmente multifatorial. A tabela 49.1 apresenta os resultados de um estudo populacional que avaliou a prevalência de fatores de risco para DAC em San Antonio, Texas.

O cardiologista e, em muito menor escala, o nefrologista estão habituados ao conceito de abordagem de múltiplos fatores de risco, como forma de estabelecer o risco absoluto de cada paciente. A figura 49.1, adaptada da Sociedade Européia de Aterosclerose, apresenta, de forma simples, o papel associação dos fatores de risco sobre a apresentação de doença coronariana isquêmica em 10 anos. Os resultados apresentados nesta figura foram compilados dos grandes estudos populacionais².

Tabela 49.1 – Prevalência de obesidade (OB), diabetes (DM), hipertensão arterial (HAS), intolerância à glicose (IG), hipertrigliceridemia (HTG) e hipercolesterolemia (HCO) em 2.930 residentes de San Antonio, Texas.

Prevalência (%)	OB	DM	HAS	IG	HTG	HCO
Total	54	9	10	11	10	9
Múltiplas associações	17	40	56	37	51	45

Adaptado de Ferrarini E, Hafner SM, Mitchell BD: Hyperinsulinemia: the key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 34:416-422, 1991.

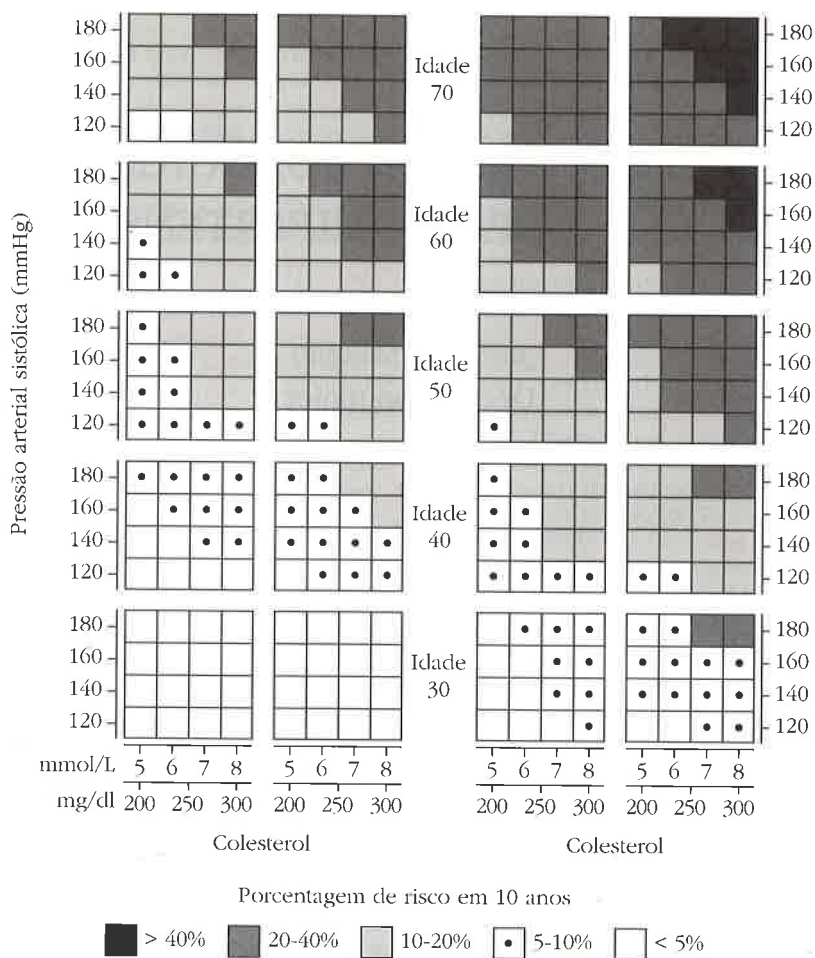


Figura 49.1 – Associação de fatores de risco na determinação do risco individual absoluto. Papel do colesterol, hipertensão arterial, idade e sexo. Adaptado das recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia.

Outro aspecto relativamente recente e pouco lembrado entre os nefrologistas é o papel da redução dos níveis de colesterol na prevenção secundária de eventos cardiovasculares. Podemos citar três trabalhos envolvendo DAC e prevenção secundária de novos eventos isquêmicos. Nos estudos CARE e 4S, os níveis plasmáticos de LDL-colesterol foram reduzidos com vastatinas. Houve redução da mortalidade em relação ao grupo que recebeu placebo. Estas informações foram rapidamente incorporadas ao conhecimento e divulgadas pelas sociedades médicas, como a AHA (American Heart Association) que tem recomendado manter níveis de LDL-colesterol abaixo de 100mg/dl, para a prevenção secundária de eventos isquêmicos coronarianos^{3,4}.

Em um outro estudo recentemente divulgado⁵, pacientes já submetidos à revascularização miocárdica com ponte de safena, que foram agressivamente tratados mantendo-se o LDL-co-

lesterol abaixo de 93mg/dl, apresentaram menor incidência de progressão da doença coronariana e complicações em relação àqueles que mantiveram os níveis em torno de 130mg/dl.

Já os efeitos da redução dos lipídeos e principalmente do LDL-colesterol não foram investigados ainda nos portadores de hipertensão renovascular com ou sem revascularização. As recomendações para prevenção secundária de eventos isquêmicos têm sido genéricas, podendo-se interpretar que, na vigência de hipertensão renovascular (de etiologia aterosclerótica), haveria benefícios adicionais na redução do LDL-colesterol para valores próximos de 100mg/dl.

Uma outra faceta da manifestação da aterosclerose – em que uma das manifestações é a doença coronariana isquêmica – tem sido o registro crescente no diagnóstico de isquemia renal e insuficiência renal aguda, em decorrência da aterosclerose de artérias renais⁶.

HIPERTENSÃO E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Permanece ainda pouco investigado o papel do controle farmacológico das dislipidemias em pacientes portadores de insuficiência renal crônica terminal. Os efeitos desta redução ainda precisam ser comprovados e documentados em amostras maiores de pacientes em diálise. A dificuldade está na alta mortalidade média anual e nas várias patologias superajuntadas, como diabetes e insuficiência cardíaca prévia.

As complicações cardiovasculares ocupam a primeira causa de óbito também nos pacientes com insuficiência renal terminal. Um recente relatório do EDTA mostrou que as taxas de prevalência de aterosclerose não foram diferentes nos últimos 20 anos em pacientes dialisados. Neste mesmo relatório verificou-se que as taxas de morte por doença cerebrovascular foram cerca de 10 vezes maiores que as registradas na população em geral. Vários mecanismos participam para a progressão da aterosclerose generalizada nestes pacientes: hipertensão arterial e dislipidemias têm sido os fatores de risco mais apontados em pacientes urêmicos⁷.

A epidemiologia da doença coronariana nos pacientes submetidos a diálise peritoneal pode ser vista na tabela 49.2. Alguns autores atribuem os elevados percentuais de doença coronariana isquêmica ao contingente de pacientes diabéticos. Apesar disto, os papéis da hipertensão arterial e do comprometimento cardíaco preexistente ao início do programa dialítico foram identificados como fatores de risco e de prognóstico para a DAC nestes pacientes⁸.

Em síntese, o papel da DAC, assim como de outros fenômenos ateroscleróticos que representam a manifestação da aterogênese em outros territórios vasculares continua a representar um desafio para os nefrologistas. O conhecimento adquirido na prevenção da DAC e suas complicações em pacientes não-nefrológicos deve ser divulgado o mais amplamente possível, para se tentar minimizar a alta prevalência de mortalidade da doença coronariana isquêmica nesta população.

O tratamento da hipertensão arterial constitui uma história de sucesso da medicina. Um dos exemplos mais evidentes da afirmação acima foram os resultados apresentados em 1997 sobre os efeitos do Programa Nacional de Controle da Hipertensão, iniciado em 1972 nos Estados Unidos¹. Desde aquela data, houve redução de 50% na mortalidade por acidente vascular cerebral (AVC) e cerca de 40% de mortalidade por doença coronariana isquêmica. No entanto, vêm aumentando progressivamente a prevalência e a incidência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e de insuficiência renal dialítica.

A tabela 49.3 é muito elucidativa ao mostrar os fatores de risco determinantes para o desenvolvimento de ICC em uma coorte do estudo de Framingham (5.143 indivíduos, seguidos desde 1970)². É importante notar que, em valores absolutos, o risco para desenvolver ICC é muito maior nos portadores de infarto do miocárdio prévio; no entanto, a prevalência de HAS é muitas vezes maior que a de infartos prévios. Logo, o risco relativo de desenvolvimento de ICC é, em primeiro posto, dependente da hipertensão arterial⁹.

Vários aspectos têm sido sugeridos para justificar o incremento das patologias supracitadas, ICC e IRC. Uma das explicações mais plausíveis é que o tratamento prolongou a expectativa de vida e houve tempo para o surgimento das complicações da hipertensão arterial, que talvez pudessem ser tempo-dependentes. Outra interpretação seria que o tratamento da HAS, nos níveis e na intensidade preconizadas, não foi suficiente para prevenir o surgimento de doença microvascular renal e miocárdica. Igualmente comentado é o fato de que o tratamento ideal, em termos de aderência e de redução dos níveis pressóricos, sugerido pelos especialistas até 1993 foi efetivamente alcançado por não mais de 30% da população de hipertensos. Um outro enfoque contabiliza as drogas anti-hiper-

Tabela 49.2 – Causas de morte em pacientes submetidos a diálise peritoneal na França entre 1990 e 1995.

Causas	1990	1991	1992	1993	1994	1995
Peritonites	5	7	5	3	4	4
Malignidades	8	8	10	6	6	4
Não relacionadas à diálise peritoneal	57	55	54	53	59	68
Coronariopatia	21	19	22	26	24	18

Adaptado de Lamiere et al.⁸.

Tabela 49.3 – Risco atribuível para o desenvolvimento de ICC. População geral – Framingham Study.

Fator de risco	Sexo	Risco ajustado	Prevalência	População com risco atribuível
Hipertensão arterial	M	2,07	60	39
	F	3,35	62	59
Infarto prévio	M	6,34	10	34
	F	6,01	3	13
Angina	M	1,43	11	5
	F	1,38	9	5
Diabetes	M	1,82	8	6
	F	3,73	5	12
Hipertrofia ventricular	M	2,19	4	4
	F	2,85	3	5
Valvopatia	M	2,47	5	7
	F	2,13	8	8

Adaptado de Kannel e Larson².

tensivas em uso nas últimas décadas, como co-responsáveis por esta verificação epidemiológica.

A nosso ver, é possível que todas as hipóteses relacionadas acima possam participar em um ou outro modelo de cardiopatia ou neuropatia hipertensiva. Assim, não podemos atribuir a um fator isoladamente responsabilidade pelo aumento progressivo de ICC e de IRC dialítica, tanto no Brasil como na Europa e Estados Unidos.

O papel do tratamento da HAS, em níveis pressóricos ainda insuficientes para a prevenção primária e secundária, e a aderência inadequada ao tratamento anti-hipertensivo parecem participar das hipóteses mais aceitas pela maioria dos pesquisadores. Esta abordagem e estratégia encontra respaldo nas observações contidas no “VI Joint National Committee Report of High Blood Pressure”¹.

Assim, cabe ao nefrologista escolher o tratamento mais eficaz e adequado da hipertensão para minimizar o surgimento de novos casos de ICC, à semelhança dos critérios de tratamento aplicados aos pacientes portadores de nefropatias associadas à hipertensão arterial.

Em contrapartida, e pela primeira vez, o “VI Joint” acrescentou o conceito de proteinúria superior a 1g/dia como critério para o médico generalista considerar a presença de nefropatia, associada à hipertensão. Nesta situação, está formalmente indicado um controle pressórico mais estrito (sistólica inferior a 130mmHg, diastólica inferior a 85mmHg).

No que se refere a insuficiência cardíaca, as recentes modificações no que se refere ao tratamento precoce da remodelação ventricular pós

infarto e da prevenção da hipertrofia ventricular podem modificar a alta incidência de insuficiência cardíaca nesta população. Outra novidade é a documentação de que o uso de carvedilol, um beta e alfa-bloqueador reduziu a morbimortalidade em pacientes que já usavam o inibidor da ECA. Este aspecto terapêutico deve ser lembrado no tratamento do paciente com ICC que apresenta nefropatia. Ainda não há estudos com esta droga em pacientes em diálise em relação à morbimortalidade da ICC¹⁰.

HIPERTROFIA NO PACIENTE HIPERTENSO E NEFROPATA

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é considerada um fator de risco cardiovascular, independentemente da presença de hipertensão, dislipidemia, tabagismo e/ou diabetes. Em outras palavras, não representa somente um marcador de pior prognóstico cardiovascular, mas *per se* já está associada a um pior prognóstico cardiovascular¹¹.

É preciso considerar os mecanismos através dos quais a HVE está associada a pior prognóstico:

REDUÇÃO DA RESERVA CORONARIANA

Em um paciente normal, observa-se aumento do fluxo coronariano em proporção direta ao aumento do débito cardíaco e este número é cinco a seis vezes os valores basais. A presença de HVE, mesmo compensada e discreta, reduz a capacidade do sistema arterial de aumentar a proporção supracitada. No paciente dialítico, a presença de HVE torna-se mais preocupante na medida em

que a presença de anemia, fistula e hipertensão fazem com que haja uma situação basal com incremento do trabalho cardíaco. Logo, há redução absoluta e relativa da reserva coronariana.

AUMENTO DO CONTEÚDO DE COLÁGENO E ARRITMIAS

O coração de um normotenso jovem tem cerca de 2 a 3% do peso cardíaco representado pelo colágeno. Em um paciente com HVE, esta proporção pode ser de até 20%. Por outro lado, existe um forte correlação entre a presença de arritmia espontânea e o conteúdo de colágeno do músculo cardíaco, independentemente da etiologia do aumento do colágeno. Além disso, o depósito irregular do colágeno pode interferir na dispersão do período refratário e, portanto, facilitar as arritmias e a morte súbita. Um aspecto nefrológico a ser lembrado é o papel de fatores de crescimento em fibroblastos, que parecem ser a chave da compreensão da HVE. Devemos lembrar que o paratormônio tem efeitos proliferativos sobre este contingente celular. Sabe-se que este poderia ser um dos mecanismos da HVE que acompanham os pacientes com disfunção renal. Modelos experimentais apontam para o papel da aldosterona e outros mineralocorticóides na regulação da síntese e deposição de colágeno em pacientes com hipertensos e/ou com insuficiência cardíaca. Alguns estudos clínicos estão em andamento para verificar se o bloqueio crônico deste sistema poderia influenciar a deposição de colágeno.

O PROGNÓSTICO

Ainda não está estabelecido se o tratamento ou reversão da HVE podem modificar o prognóstico desta patologia. Estudo retrospectivo demonstrou que os pacientes hipertensos que lograram reduzir a HVE apresentaram menor incidência de eventos cardiovasculares. Por outro lado, um relato do grupo de Framingham foi bastante pessimista ao comentar que a reversão da HVE só equiparava os riscos cardiovasculares aos dos pacientes sem HVE, após 20 anos ou mais de controle da HVE, no que se refere a morte súbita.

O TRATAMENTO

Não há evidências consistentes a favor de qualquer das drogas disponíveis atualmente em relação à reversão da HVE a longo prazo e ainda à redução de colágeno cardíaco. Este parece ser o

grande intermediário, pelo menos da mortalidade cardíaca na HVE. Os bloqueadores de canais de cálcio e os inibidores da ECA parecem ser os mais rápidos. No estudo THOMS, diuréticos reduziram a HVE tanto quanto as demais classes de drogas em hipertensos leves. Não sabemos se no ser humano a redução da HVE se faz de forma uniforme entre colágeno e célula muscular. Os efeitos longitudinais a longo prazo estão em andamento com várias classes de drogas, não só em relação à redução da hipertrofia, como também sobre a morbimortalidade. A recomendação deve ser, por hora, controlar o melhor possível a pressão arterial, principalmente no nefropata, e minimizar os conhecidos fatores de crescimento miocárdico (sal, aldosterona, PTH).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 57(21):2413-2446, 1997.
2. KANNEL WB, LARSON M: Long term epidemiologic prediction of coronary disease: the Framingham experience. *Cardiology* 82:137-152, 1993.
3. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. *N Engl J Med* 336 (3):153-162, 1997.
4. PYORALA K, DE BACKER G, GRAHAM I, POOLE-WILSON P, WOOD D: Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 15:1300-1331, 1994.
5. CULLEN P, ASSMANN G: Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol in the secondary prevention of coronary heart disease: absolute levels or extent of lowering? *Am J Cardiol* 80(10):1287-1294, 1997.
6. PRESTON RA, EPSTEIN M: Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease. *J Hypertens* 15 (12 Pt 1):1365-1377, 1997.
7. FOLEY R, PARFLEY P, HARNETT J, KENT G, MURRAY D, BARRE P: Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 49:1379-1385, 1996.
8. LAMIERE N, VANHOLDER RC, LOO AV, LAMBERT MC, VIJIT D, BOCKSTAELE LV, RINGOIR S: Cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients: the size of problem. *Kidney Int* 50 (Suppl 56):S28-S36, 1996.
9. LEVY D, LARSON MG, VASSAN RS, KANNEL WB, HO KKL: The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 275:1557-1562, 1996.
10. PACKER M, BRISTOW MR, COHN JN, COLUCCI WS, FOWLER MB, GILBERT EM, SHUSTERMAN NH: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 334:1349-1355, 1996.
11. MESSERLI F: Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular ectopy, and sudden death. *Am J Hypertens* 6:335-336, 1993.

NEFROPATIA ISQUÊMICA

José Nery Praxedes
Edna Regina Pereira Caetano
Carlucci Gualberto Ventura
Sara Krasilsic



INTRODUÇÃO

Nefropatia isquêmica é uma condição decorrente de doença vascular renal, com estenose crítica das artérias renais, distinta da hipertensão renovascular, embora quase sempre concomitante, caracterizada por uma redução crônica e sustentada do fluxo sanguíneo renal com repercussão progressiva na filtração glomerular e nos níveis séricos de creatina, podendo levar a atrofia do parênquima renal¹. Vem sendo reconhecida como importante causa, potencialmente reversível, de insuficiência renal crônica, podendo ser responsável por contingente considerável de pacientes iniciando diálise, anualmente, principalmente entre idosos². Além disso, dados recentes apontam a doença vascular renal como importante indicador de menor sobrevivência³.

ETIOLOGIA

A causa mais comum de nefropatia isquêmica, mais ainda que a hipertensão renovascular, é a aterosclerose, dado o seu caráter evolutivo, além de sua maior prevalência.

A displasia fibromuscular, principalmente da camada média, que raramente evolui para obstrução, não é uma causa freqüente de nefropatia isquêmica. Entretanto, em nosso meio, as vasculites, principalmente a arterite de Takayasu, com maior potencial evolutivo e prevalência marcante, devem ser lembradas em paciente nas faixas etárias mais jovens⁴. Considerando o envolvimen-

to homodinâmico e funcional renal que caracteriza a nefropatia isquêmica, deverá ocorrer isquemia de toda a massa renal o que vale dizer que só se verifica nas estenoses severas, com oclusão ou suboclusão bilateral das artérias renais, ou na estenose do rim único ou transplantado, ou ainda na estenose unilateral com disfunção renal contralateral de outra natureza. Neste caso, considerando-se a maior prevalência em pacientes idosos hipertensos crônicos, portadores de aterosclerose, a disfunção contralateral pode ser, com freqüência, devida a nefrosclerose ou doença aterombólica⁵.

PREVALÊNCIA

A real prevalência da nefrologia isquêmica é difícil de ser avaliada e uma das causas desta dificuldade é a resistência em se realizar angiografia renal nos pacientes suspeitos, pelo receio de agravamento da função renal. Além disso, muitos destes pacientes são rotulados como portadores de nefrosclerose hipertensiva, embora essa possibilidade só possa de fato ser confirmada através de estudos de biópsias, conforme verificado em nossos pacientes⁶.

Estudos em autópsias revelam a presença de estenoses e oclusões de artérias renais não suspeitas num percentual que varia entre 5%, em pacientes não selecionados, inclusive em normotensos, até 25% quando são estudados pacientes acima de 75 anos, hipertensos e diabéticos⁷.

Além disso, estudos angiográficos em pacientes portadores de doença ateromatosa extra-renal (cardiovascular ou cerebrovascular) mostram doença renal concomitante, não suspeitada, em elevados percentuais⁸. Em nosso meio, Widman et al., estudando 100 pacientes consecutivos portadores de doença vascular periférica, encontraram prevalência de lesão renal concomitante em 41%, sendo em 18% considerada hemodinamicamente significativa, predominando o sexo masculino e a faixa etária dos 60 a 70 anos⁹. Mais recentemente, com o uso da ultra-sonografia renal com “Doppler”, tem sido possível detectar atrofia renal isquêmica em número considerável de pacientes hipertensos com disfunção renal^{1,10}. Entre pacientes com insuficiência renal terminal iniciando diálise, alguns estudos^{11,12} estimam entre 11 e 14% a prevalência de isquemia renal como causa principal de disfunção renal.

FISIOPATOLOGIA E PROGRESSÃO

A doença ateromatosa das artérias renais é de natureza progressiva¹³. Estudos preliminares mostram evolução para oclusão em 44 a 50% em cinco anos. A evolução da estenose das artérias renais é seguida frequentemente por redução do tamanho e piora progressiva da função renal e, eventualmente, o paciente pode evoluir para insuficiência renal terminal. Entretanto, sendo de instalação lenta, ocorre simultaneamente o desenvolvimento de circulação colateral (Figura 50.1) para manter uma perfusão crítica que, mesmo sendo reduzida e com pressão insuficiente para permitir a filtração glomerular, é suficiente para manter o parênquima renal viável por longos períodos⁵ (Figura 50.2). Devemos lembrar, entretanto, que a fisiopatologia da isquemia renal é um fenômeno mal-conhecido. Medidas do consumo renal de oxigênio e estudos da redistribuição intra-renal do fluxo sanguíneo em condições de isquemia crônica, entretanto, sugerem que, mesmo em situações de hipoperfusão severa, fenômenos de adaptação ocorrem com redução do fluxo cortical e redistribuição do fluxo medular regulados por substâncias como prostaglandinas, óxido nítrico, endotelinas, angiotensina e adenosina, acompanhados por aumento na extração de oxigênio. De tal forma que a liberação tecidual de oxigênio não chega a ser interrompida e, portanto, “isquemia”, no sentido final da palavra, não ocorre. Mesmo assim, alterações funcionais estruturais, celulares e bioquímicas determinam o “estado isquêmico” do tecido renal com alterações que podem ou não ser reversíveis com a revasculari-

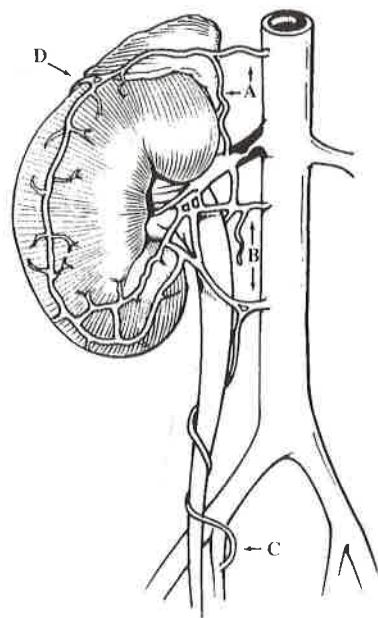


Figura 50.1 – Principais vias de circulação colateral para o rim: A) artérias supra-renais; B) artérias vertebrais lombares; C) artéria ureteral; e D) artéria capsular. (adaptado de Greco e Breyer⁵)

zação^{5,13}. Há evidências experimentais de que hipoperfusão regional interminente possa alterar a estrutura do parênquima renal, ativando a liberação de citocinas e provocando lesão glomerular e tubulointerstitial^{14,15}. Além disso, as alterações esquêmicas podem ser heterogêneas, sendo a viabilidade do rim como um todo difícil de avaliar. Devemos levar em conta ainda que, frequentemente, a doença ateromatosa renal ocorre em pacientes cronicamente hipertensos, onde o tecido renal já sofre as alterações isquêmicas das lesões microvasculares da nefrosclerose sobre as quais se superpõe a isquemia das lesões macrovasculares. Entretanto, em certos casos, onde a evolução da doença vascular renal ocorre de forma mais rápida ou naqueles pacientes que evoluem sem hipertensão arterial severa a nefropatia isquêmica pode ser a única causa de insuficiência renal, onde o tecido renal se mantém preservado de forma mais homogênea, o que explica os relatos isolados de pacientes recuperando a função renal com a revascularização, mesmo estando em fase dialítica. Finalmente, deve-se lembrar que, no caso da ateromatose, tratando-se de uma doença multifatorial, a progressão da doença isquêmica renal pode ocorrer mesmo com o controle da pressão arterial^{16,17}, sendo importante a abordagem de outros fatores de risco, como tabagismo, diabetes, dislipidemias etc.

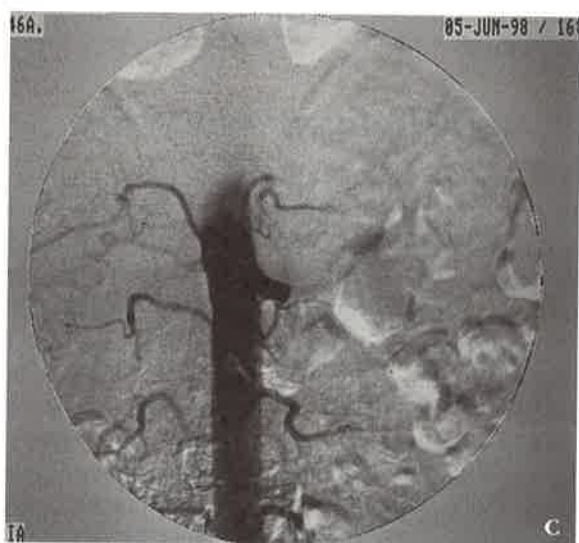
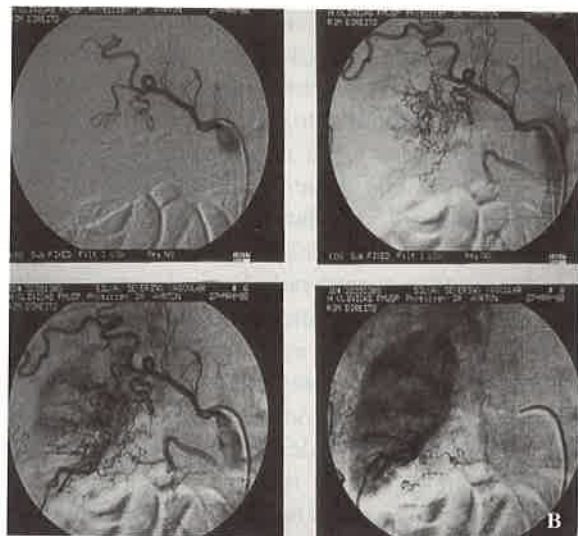


Figura 50.2 – Paciente de 46 anos, hipertenso há três, com oligúria progressiva e edema há dois meses. Tabagista há 30 anos. Creatinina sérica 11,8mg/dl, rim D 6,6cm e rim E 10,4; A) aortografia: obstrução total de ambas as artérias renais; B) seqüência seletiva à direita: perfusão do rim por colaterais do sistema vertebral lombar; C) exame seletivo à esquerda não demonstrou colaterais. Após 15 dias de autotransplante à esquerda recuperou a diurese e a creatinina caiu para 5,2g/dl.

DIAGNÓSTICO

Na detecção da nefropatia isquêmica deve-se levar em conta a possibilidade de se atuar recuperando ou preservando a função renal. Como o seu diagnóstico se superpõe a outras situações onde hipertensão e insuficiência renal estão presentes, como na nefrosclerose hipertensiva e em algumas doenças parenquimatosas de curso mais demorado, é importante uma avaliação clínica baseada em dados de história e achados clínicos ou laboratoriais que direcionem a investigação. Alguns dados clínicos sugestivos de hipertensão

renovascular são também indicadores de nefropatia isquêmica. Portanto devem ser valorizados a assimetria renal com diferença superior a 1,5cm, principalmente quando o rim esquerdo é o menor, idade de aparecimento da hipertensão ou disfunção renal acima de 50 anos, presença de proteinúria e hipertensão severa, maligna ou refratária à terapêutica, presença de sopro abdominal, doença vascular em outros órgãos, episódios de edema pulmonar recidivantes. A piora da função renal com o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou a perda progressiva,

espontânea, da função renal em pacientes idosos ou com evidências de doença aterosclerótica ou outras vasculopatias que possam comprometer as artérias renais ou mesmo a deterioração da função renal, previamente estável, em pacientes sabidamente portadores de doença renovascular devem ser sempre valorizadas^{2,5}.

MÉTODOS DE DETECÇÃO PRELIMINAR

Alguns métodos usados para detecção de hipertensão renovascular são também úteis na detecção da nefropatia isquêmica. Entretanto, devido à particularidade da presença de disfunção renal, alguns destes métodos têm sua sensibilidade e especificidade reduzidas. Além disso, o valor preditivo de alguns destes métodos, que são muito eficientes para se prever o resultado da revascularização na hipertensão arterial, não tem a mesma eficácia quanto à recuperação da função renal, uma vez que a natureza das alterações que provocaram a disfunção renal é mais complexa e não envolvem necessariamente os mesmos mecanismos¹⁸. Mesmo assim, alguns destes métodos são importantes para direcionar a investigação, considerando o risco adicional da nefrotoxicidade do radiocontraste na vigência de disfunção renal para realização da arteriografia renal que, em última análise, constitui o método indispensável para diagnosticar a nefropatia isquêmica.

UROGRAFIA EXCRETORA

Apesar de fornecer informações sobre dimensões e algumas características morfológicas dos rins, tem baixa sensibilidade para detectar doença renal isquêmica, pois quanto maior o grau de disfunção renal, menor definição é obtida das imagens do parênquima renal e das vias excretoras e menor sensibilidade para detectar assimetrias funcionais, às custas de quantidades de contrastes nefrotóxicos e tempo de exame progressivamente maiores, sendo necessária muitas vezes infusão venosa contínua do meio de contraste por tempo prolongado.

ATIVIDADE DA RENINA PLASMÁTICA ESTIMULADA COM CAPTOPRIL

Embora com alta sensibilidade e especificidade para detectar hipertensão renovascular não-complicada, o seu potencial de detecção da doença renal isquêmica é muito reduzida devido ao estado de expansão decorrente da disfunção renal. Quanto maior o grau de insuficiência renal, menor a sensibilidade do método².

RENOGRAMA RADIOISOTÓPICO ESTIMULADO COM CAPTOPRIL

Embora com sua sensibilidade afetada pelo estado de expansão, ainda mantém um razoável poder diagnóstico nos graus leve e moderado de disfunção renal. Deve-se dar preferência ao Hipuran[®] marcado com iodo radioativo (¹³¹I) que, devido à sua elevada fração de extração renal (cerca de 60%), tem mostrado maior sensibilidade em diferenciar a disfunção renal de causa isquêmica de outras nefropatias. Estudos mais recentes com MAG₃ (mercaptoacetiltriglicina) marcado com tecnécio (^{99m}Tc) também têm mostrado resultados satisfatórios nestas condições. Além disso utilizando "wash-out" com furosemida alguns autores conseguiram obter melhores resultados no diagnóstico da doença renal isquêmica, em condições de insuficiência renal mais severa. Não utiliza contraste nefrotóxico^{2,5,18}.

ULTRA-SONOGRAFIA COM "DOPPLER"

A combinação de ultra-sonografia renal com a fluxometria com "Doppler", que vem apresentando bons resultados para a detecção de hipertensão renovascular, tem se mostrado também muito útil na detecção de doença renal isquêmica. A ultra-sonografia, além de identificar as artérias renais e alguns de seus ramos para viabilizar o estudo fluxométrico, é útil na avaliação morfológica do rim, pois além de determinar, com razoável precisão, o tamanho renal, fornece informações sobre a espessura do parênquima com potencial funcional e sobre as suas características de ecogenicidade e de definições corticomedular. Esses dados são extremamente importantes para se avaliar o grau de comportamento crônico do tecido renal isquêmico e, conseqüentemente, o seu potencial de recuperação funcional com a revascularização renal. A utilização do "Doppler", baseado na determinação de parâmetros hemodinâmicos do fluxo sanguíneo renal, de grande utilidade na detecção de estenoses, oclusões e suboclusões das artérias renais, assume grande importância no diagnóstico da nefropatia isquêmica, pois sofre menor influência do estado de insuficiência renal. Recentemente, a utilização do "Doppler" colorido e do contraste de bolhas para ultra-som indicaram um crescimento ainda maior do potencial diagnóstico do método para a doença renal isquêmica, viabilizando uma avaliação mais precisa das condições do fluxo intra-renal. Os critérios para identificar estenose ou obstrução das artérias renais são os mesmos para a hipertensão renovas-

cular não-complicada, ou seja, pico de velocidade sistólica igual ou superior a 180cm/s, relação dos picos de velocidade renal/aorta igual ou superior a 3,5 e índice de aceleração intra-renal inferior a 3m/s^2 , com padrão *parvus tardus*, pós-estenótico. Não utiliza contraste mas demanda longo tempo de exame e é muito dependente da habilidade do operador^{2,5,10}.

ANGIORRESSONÂNCIA MAGNÉTICA E TOMOGRAFIA HELICOIDAL

É um método com razoável sensibilidade para identificar estenose ou obstrução das artérias renais. Teoricamente pode ser de grande utilidade por não utilizar contraste nefrotóxico e fornecer imagens das artérias renais. O uso de contraste paramagnético (gadolínio) e a criação de imagens planares e tridimensionais têm melhorado a eficiência do método para detectar estenose superiores a 50%. A tomografia helicoidal também tem sido utilizada com índices de sensibilidade que variam de 67 a 92%. Tem a desvantagem de utilizar cerca de 100 a 150ml de contraste nefrotóxico^{2,5}. Estes métodos têm como restrições em nosso meio de alto custo como método preliminar de detecção e a baixa disponibilidade. Alguns autores têm utilizado com algum sucesso a angiorressonância para avaliação da deterioração do fluxo sanguíneo renal em um determinado período de tempo, como índice preditivo de recuperação funcional com a revascularização⁷.

DECISÃO TERAPÊUTICA

O tratamento da nefropatia isquêmica é a revascularização renal por angioplastia ou cirurgia. Sendo métodos invasivos e que envolvem riscos, a decisão de se submeter o paciente a um determinado procedimento implica a avaliação do potencial de recuperação dos rins cronicamente isquêmicos e dos riscos inerentes ao procedimento para cada paciente. Portanto, trata-se de uma avaliação individualizada de uma relação risco/benefício^{5,14}.

A avaliação do benefício, ou seja, a previsão do resultado na recuperação ou estabilidade da função renal, depende mais da natureza da doença vascular renal do que do método empregado na revascularização renal. Tratando-se de displasia fibromuscular ou arterite de Takayasu, que acometem pacientes mais jovens, com parênquima renal mais preservado e maior densidade de colaterais pelo caráter restrito das lesões vasculares, a disfunção renal é de natureza puramente

isquêmica e o resultado, em geral, satisfatório. Pode ser avaliado apenas em função do tamanho renal (igual ou superior a 9cm na medida bipolar pelo ultra-som) e da espessura do córtex (superior a 1cm) e da sua baixa ecogenicidade e boa definição corticomedular. Sendo a lesão geralmente bilateral, pode-se proceder a revascularização simultânea, se possível, ou atuar primeiro no rim com maior potencial de recuperação. Nestes casos, o nível de creatinina não é tão importante, pois há relatos de pacientes já em diálise crônica que recuperaram função após a revascularização renal^{2,5,16}.

Por outro lado, nos pacientes portadores de doença ateromatosa, mais idosos, com comprometimento vascular mais difuso e portanto com circulação colateral mais pobre, freqüentemente hipertensos crônicos de longa duração, tabagistas ou portadores de outras doenças como diabetes e dislipidemias, a natureza da lesão é mais complexa, podendo haver superposição com nefrosclerose hipertensiva, senil ou degenerativa ou com doença ateroembólica por cristais de colesterol^{2,5,13}. Nestes casos, a simples medida do tamanho renal não é um marcador suficiente do potencial de recuperação renal. Considera-se melhor prognóstico um nível de creatinina sérica entre 1,5 e 3,0mg/dl e ausência de proteinúria. Mesmo assim, os resultados são inferiores e, em pacientes com creatinina sérica superior a 4,0mg/dl, podem não resultar em grande benefício, principalmente quando não há obstrução total, apenas estenoses, em pelo menos uma das artérias renais^{2,16,18}.

Em casos duvidosos, a biópsia renal pode ser útil para definir o potencial de recuperação do parênquima renal isquêmico^{2,19,20}. Pode ser realizada previamente ou no intra-operatório com técnicas de congelamento para leitura imediata. A presença de glomérulos íntegros constitui um achado histopatológico favorável à recuperação renal. Já a presença de glomérulos difusamente hialinizados ou de doença ateroembólica extensa por cristais de colesterol descarta a possibilidade de recuperação. Atrofia tubular, fibrose intersticial ou esclerose arteriolar, embora indicadores de isquemia severa, não apresentam critérios de irreversibilidade.

Na avaliação dos riscos, deve-se considerar, em primeiro lugar, o risco intrínseco do potencial evolutivo da doença vascular renal, principalmente a ateromatosa, que progride com taxas elevadas de 20 a 25% em três anos^{5,13}. Sabe-se que o tratamento conservador da nefropatia isquêmica implica em piora progressiva, com atrofia do parênquima e deterioração da função renal, e que a

revascularização bem-sucedida modifica de maneira favorável esta evolução¹⁸. Sabe-se também que o prognóstico destes pacientes, quando em hemodiálise crônica, é de alta mortalidade devido à alta prevalência de doenças ateromatosas sistêmicas e à elevada faixa etária¹³.

Por outro lado, pelo mesmos motivos, deve-se levar em conta que os procedimentos de revascularização envolvem riscos apreciáveis, principalmente quando se opta pelo tratamento cirúrgico. Portanto, é fundamental uma avaliação prévia cuidadosa dos pacientes candidatos a revascularização renal, envolvendo uma abordagem multiprofissional com enfoque para as complicações cardiovasculares e cerebrovasculares^{13,16}. Deve-se ainda levar em conta que, em muitas situações, o prognóstico destas complicações é mais importante e mais reservado do que a própria nefropatia isquêmica e por isso elas devem ser priorizadas.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Nas obstruções completas das artérias renais, o tratamento cirúrgico é preferencial. Embora existam relatos de revascularizações bem-sucedidas com a angioplastia, nestas situações eles são em número reduzido. A técnica cirúrgica varia em função da experiência e dos resultados dos diferentes grupos, embora a preferência seja para os enxertos aortorrenais com veia safena. Em nosso meio a técnica do autotransplante renal, assim como na hipertensão renovascular, tem sido usada com sucesso na nefropatia isquêmica²¹. Em situações mais complexas, envolvendo doença aortoiliaca severa, a revascularização anatômica, utilizando-se as artérias hepáticas e esplênicas tem dado resultados satisfatórios^{5,22}. No tratamento cirúrgico, é fundamental e prioritária, como já foi dito, uma rigorosa avaliação clínica pré-operatória abrangente. Nas lesões não totalmente obstrutivas, a revascularização pode ser realizada com angioplastia ou cirurgia. A comparação de resultados dos dois métodos é muito difícil. A maioria dos estudos publicados são retrospectivos e não-controlados, o tempo de seguimento é variável e o pareamento dos grupos de pacientes por idade, grau de complexidade, riscos etc. é inviável. Quando são avaliados grupos de pacientes selecionados, os resultados são comparáveis e ambos os métodos são aceitáveis¹⁶. Entretanto, devemos considerar a diferença entre o resultado *técnico*, com a manutenção da artéria patente, e o resultado *clínico*, que leva em conta a recuperação ou estabilidade da função renal. Neste aspecto, embora com resultados técnicos comparáveis, o re-

sultado clínico da revascularização cirúrgica parece ser ligeiramente mais favorável. Além disso, tem-se observado que o resultado favorável imediato da revascularização por angioplastia sofre uma pequena redução a médio prazo provavelmente pela ocorrência de ateroembolismo tardio por cristais de colesterol ou estresse oxidativo do parênquima, decorrente do próprio procedimento de angioplastia^{10,13}.

Nas lesões ostiais ateromatosas, o índice de insucesso técnico é bastante elevado na angioplastia devido à reestenose ou retração elástica da placa ostial, que geralmente se origina na aorta e invade a artéria renal. Em parte esta desvantagem pode ser reduzida com a colocação de endopróteses ou "stents", embora um certo índice de reestenose continue existindo devido à proliferação miointimal. De maneira geral, o método escolhido para a revascularização renal deve levar em conta a experiência, o equipamento e os resultados do grupo com a cirurgia ou com a angioplastia e a condição de estar preparado para resolver eventuais complicações de um método ou do outro.

No nosso serviço analisamos 44 pacientes consecutivamente, portadores de hipertensão renovascular, admitidos no período de fevereiro de 1996 a fevereiro de 1998. Destes, 22 (50%) foram considerados portadores também de nefropatia isquêmica (creatinina sérica superior a 1,5mg/dl). A idade destes pacientes variou de 24 a 76 anos (média 56,4 ± 13,6) Metade era do sexo masculino e 73% da raça branca. A lesão renal detectada era fibrodisplasia em dois, arterite em três e aterosclerose em 17 deles. Observou-se comprometimento de ambas as artérias em 18 e apenas de uma das artérias renais em quatro, sendo um destes portador de rim único. O procedimento realizado para tratamento foi angioplastia em 86,5%, cirurgia em 9% e procedimento combinado (angioplastia mais cirurgia) em 4,5%. Destes pacientes, 18 tiveram sucesso técnico, observando-se o resultado clínico na tabela abaixo (Tabela 50.1) com um tempo de seguimento variando de 1 a 22 meses.

Neste grupo de pacientes, verificamos uma elevada prevalência (50%) de nefropatia isquêmica entre hipertensos renovasculares, com predomínio da causa ateromatosas. A revascularização renal teve sucesso técnico em 82%, porém apenas 44% apresentaram melhora da função renal.

Em um estudo prévio²¹, analisamos 16 pacientes portadores de nefropatia isquêmica submetidos a revascularização cirúrgica, observando melhora da função renal em 13, sendo que dois foram retirados da hemodiálise. A média da creatinina sérica neste grupo caiu de 4,8 para 3,1mg/

Tabela 50.1 – Resultado da revascularização renal em paciente com disfunção renal por nefropatia isquêmica.

n = 18	Creatinina	Queda > 0,5 mg/dl na Cr	PAS	PAD	Número de drogas hipotensoras
Pré-revascularização	3,05 ± 2,1		153,6 ± 20,8	96,1 ± 13,1	2,1 ± 1,0
Pós-revascularização	2,70 ± 1,4	8/18 (44,4%)	124,0 ± 21,9*	89,1 ± 12,7	1,22 ± 1,1*

* p < 0,05

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica

dl. Portanto, numa avaliação de médio prazo, os nossos resultados são comparáveis aos da literatura^{5,13,18}, observando-se que, embora em determinados pacientes a recuperação da função seja excelente, estes resultados não são, de maneira geral, uniformes.

Portanto, diante das evidências atuais, consideramos a revascularização renal na nefropatia isquêmica um procedimento promissor, cujo potencial de evolução depende da detecção e atuação precoce, da seleção e preparo cuidadoso dos pacientes e do progresso no conhecimento dos mecanismos da doença vascular renal e no desenvolvimento de métodos menos invasivos de tratamento e mais eficazes de prevenir e tratar as complicações^{22,23}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CAPS MT, ZIERLER RE, POLISSAR NL, BERGELIN RO, BEACH KW, CANTWELL-GAB K, CASADEI A, DAVIDSON RC, STRANDNESS Jr DE: Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* 53:735-742, 1998.
- PRESTON RA, EPSTEIN M: Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease. *J Hypertens* 15:1365-1377, 1997.
- CONLON PJ, ATHIRAKUL K, KOVALIK E, SCHWAB SJ, CROWLEY J, STACK R, McCANTS Jr CB, MARK DB, BASHORE TM, ALBERS F: Survival in renal vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 9:252-256, 1998.
- CAJAS LM, SOUZA JAC, LUCON AM, FRATEZZI A, PRAXEDES JN, MARCONDES M: Hipertensão renovascular por arterite de Takayasu. Incidência, tratamento e evolução (abstract). *J Bras Nefrol* 16 (Supl I): S168, 1994.
- GRECO BA, BREYER JA: Atherosclerotic ischemic renal disease (abstract). *Am J Kidney Dis* 29:167, 1997.
- CAETANO ERP, SALDANHA LB, MARCONDES MM, ZATZ R, PRAXEDES JN: Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of renal failure (abstract). *J Am Soc Nephrol* 8:314A, 1997.
- ALCAZAR JM, CAMELO CA, ALEGRE ER, ABAD J: Ischemic renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 6:157-165, 1997.
- MEYRIER A, SIMON P, MONTSENY JJ, ELADARI D, CHARASSE C: Vascular nephropathies and nephrosclerosis: epidemiology and pathophysiology. *Adv Nephrol* 26:207-245, 1997.
- WIDMAN A, SAAD WA, SPERANZINI MB, MAGALHÃES ACA: Estenose da artéria renal: prevalência em pacientes com arteriopatia periférica oclusiva dos membros inferiores. *Rev Col Bras Cir* 23:235-240, 1996.
- O'NEIL EA, HANSEN KJ, CANZANELLO VJ, PENNELL TC, DEAN RH: Prevalence of ischemic nephropathy in patients with renal insufficiency. *Am Surg* 58:485-490, 1992.
- MAILLOUX LU, NAPOLITANO B, BELLUCCI AG, VERNACE M, WILKES BM, MOSSEY RT: Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-years clinical experience. *Am J Kidney Dis* 24:622-629, 1994.
- SCOBIE JE, MAHER ER, HAMILTON G: Atherosclerotic renovascular disease causing renal failure – a case for treatment. *Clin Nephrol* 31:119-122, 1989.
- TEXTOR SC: Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int* 53:799-811, 1998.
- MEYRIER A, HILL GS, SIMON P: Ischemic renal disease: new insights into old entities. *Kidney Int* 54:2-13, 1998.
- GOBÉ GC, AXELSEN RA, SEARLE JW: Cellular events in experimental unilateral ischemic renal atrophy and in regeneration after contralateral nephrectomy. *Lab Invest* 63:770-779, 1990.
- 1995 Update of Working Group Report on Chronic Renal Failure and Renovascular Hypertension. *Arch Intern Med* 156:1938-1947, 1996.
- TEXTOR SC: Pathophysiology of renal failure in renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 24:642-651, 1994.
- MIDDLETON JP: Ischemic disease of the kidney: how and why to consider revascularization. *J Nephrol* 11:126-136, 1998.
- ZINMAN L, LIBERTINE JA: Revascularization of the chronic totally occluded renal artery with restoration of renal function. *J Urol* 118:517-521, 1977.
- SCHEFFT P, NOVICK AC, STEWART BH, STAFFON RA: Renal revascularization in patients with total occlusion of the renal artery. *J Urol* 124:184-186, 1980.
- KRASILSIC S, PRAXEDES JN, FRATEZZI AC, LUCON AM, SANTELLO JL, MARCONDES M: Tratamento da nefropatia isquêmica renovascular: resultados após revascularização (abstract). *XVI Congresso Brasileiro de Nefrologia, Livro de Resumo*, Rio de Janeiro, Sociedade Brasileira de Nefrologia, 1992, vol 2, pp 126.
- DEAN RH, HANSEN KJ: Renal revascularization or nephrectomy for renovascular hypertension, in: *Modern Management of Renovascular Hypertension and Renal Salvage*, edited by Calligaro KD, Dougherty MJ, Dean RH, Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp 111-115.
- NOVICK AC: Patient selection for intervention to preserve renal function in ischemic renal disease, in: *Renal Vascular Disease*, edited by Novick A, Scoble J, Hamilton G, Philadelphia, WB Saunders Company Ltd, 1996, pp 323-335.

A HIPERTENSÃO ARTERIAL E O ADOLESCENTE

Vera H. Koch
 Patricia Ruffo
 Maria Ignez Saito
 Yassuhiko Okay
 Décio Mion Júnior



INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é definida pela obtenção de um conjunto de medidas de pressão arterial que possam apresentar risco à integridade do aparelho cardiovascular, rins e sistema nervoso central. Não existem valores limítrofes *precisos* de pressão arterial, acima dos quais se possa afirmar que a integridade dos órgãos-alvo esteja em risco. São utilizados, portanto, valores *arbitrários* obtidos através de estudos epidemiológicos.

Dados normativos de pressão arterial pediátrica foram publicados, inicialmente, em gráficos e tabelas por idade e sexo¹. Vários estudos posteriores demonstraram²⁻⁵ que o estágio de maturação da criança é um parâmetro mais fidedigno da pressão normal do que a idade cronológica. Os marcadores de aumento do tamanho corpóreo, passíveis de serem utilizados neste contexto, seriam o peso e a estatura. Como o peso é determinado não só pela maturação fisiológica mas também por influências exógenas, optou-se pela utilização da altura pois, além de facilmente aferida, correlaciona-se melhor com a idade esquelética do que a idade cronológica. Dentre os dados normativos que incorporaram altura como índice maturativo referência de pressão arterial, Rosner et al.⁶ apresentaram um modelo inovador que acopla percentis de pressão arterial à idade cronológica e ao percentil de altura correspondente⁷. Este estudo motivou a revisão tanto dos *aspectos metodológicos da medida da pressão arterial pediátrica* como dos *valores normativos recomendados*

apresentada no "Update on the 1987 Task Force on High Blood Pressure in Children and Adolescents", 1996⁸. Esta nova normatização se baseia em 10 estudos epidemiológicos de pressão arterial pediátrica, realizados nos Estados Unidos, entre 1976 e 1991, e apresenta dados normativos de pressão arterial pediátrica, ajustados por idade, sexo e percentil de altura, sugeridos para crianças de 1 a 17 anos de idade. Os percentis de altura devem ser obtidos comparando-se a estatura da criança com a curva padrão de crescimento⁷. Valores normativos para pressão sistólica e diastólica de crianças abaixo de um ano de idade podem ser obtidos do estudo Task Force de 1987⁹. Para adultos jovens a partir de 18 anos de idade, devem ser utilizados parâmetros pressóricos estabelecidos para população adulta¹⁰.

Com base nestes dados, definem-se como pressão arterial normal medidas sistólicas e diastólicas abaixo do percentil 90 para idade, sexo e percentil de estatura. Medidas iguais ou superiores ao percentil 90 e abaixo do percentil 95 são consideradas valores normais altos. Caracteriza-se hipertensão arterial a partir da obtenção de medidas sistólicas e/ou diastólicas consistentemente iguais ou superiores ao percentil 95 em pelo menos três ocasiões diferentes.

A prevalência de hipertensão arterial no Brasil é estimada em aproximadamente 15%¹¹. No entanto, estudos regionais têm demonstrado valores mais elevados. De Lolio et al.¹², avaliando 1.199 moradores da cidade de Araraquara (SP) de ambos os sexos e entre 15 e 74 anos de idade, detec-

taram hipertensão arterial (definida pelos autores como níveis maiores ou iguais a 160/95mmHg) em 32% dos homens e 25,3% das mulheres examinadas. Número proporcionalmente maior de hipertensos foi detectado entre indivíduos de cor negra, mulatos e nas classes sociais menos favorecidas. Ayres¹³, avaliando 1.900 moradores de Piracicaba (SP) de ambos os sexos, a partir de 15 anos de idade, demonstrou níveis pressóricos iguais ou superiores a 140/90mmHg em 33% dos homens e 32% das mulheres estudadas.

A prevalência de hipertensão arterial na faixa etária pediátrica varia de 1,2 a 13% em diferentes estudos¹⁴. Simonato et al.¹⁵, avaliando a pressão arterial de 1.000 estudantes da Grande São Paulo, entre 6 e 18 anos de idade, verificaram prevalência de hipertensão arterial sistólica/diastólica em 6,9% dos indivíduos estudados. Sinaiko et al.¹⁶, avaliando 14.686 adolescentes entre 10 e 15 anos de idade quanto à medida de pressão arterial, como parte do "Children and Adolescent Blood Pressure Program", chamam a atenção para o fenômeno de adaptação do adolescente à medida de pressão arterial. Neste estudo, a pressão arterial foi medida na escola, por técnicos treinados, utilizando método auscultatório e, caso a primeira medida fosse superior ao percentil 70, a pressão arterial era novamente determinada dentro de três semanas. Os autores constataram queda na prevalência de hipertensão sistólica e ou diastólica nesta população de 4,2% para 1,1%, após o segundo exame.

A morbidade e mortalidade associadas à hipertensão arterial na faixa etária pediátrica não são conhecidas. Quanto à etiologia da hipertensão arterial, sabe-se que a maioria das crianças pré-púberes apresenta hipertensão secundária, enquanto a hipertensão arterial primária é mais freqüente em adolescentes e adultos jovens¹⁷.

HIPERTENSÃO ARTERIAL ESSENCIAL E FATORES DE RISCO NO ADOLESCENTE

A pressão arterial sofre influências biológicas e ambientais que determinam uma grande variabilidade, entre medidas tecnicamente homogêneas, obtidas, seqüencialmente, no mesmo paciente. Registros pressóricos de pacientes ambulatoriais, por 24 horas, mostram que a pressão arterial tende a valores mais elevados pela manhã, com decurso progressivo durante o dia e valores mais baixos à noite¹⁸. Esta observação motivou a sugestão, por alguns autores^{19,20}, de que a pressão arterial pudesse apresentar um ritmo circadiano análogo ao do cortisol ou ao da temperatura corpórea. Os trabalhos de Athanassiadis et al.²¹ e

Mann et al.²², entre outros, no entanto, demonstraram que as variações pressóricas verificadas ao longo do dia são, mais provavelmente, inerentes às diferentes atividades experimentadas pelo paciente durante o período de registro de pressão arterial. As mudanças hemodinâmicas e neuro-hormonais associadas ao ciclo sono-vigília parecem ser a origem mais importante e consistente de variação de pressão arterial ao longo do dia.

O sono é um processo ativo, regulado pelo sistema nervoso central, composto de ciclos regularmente recorrentes, basicamente compostos por duas fases: sono de ondas lentas e sono de movimentos oculares rápidos ou fase de sonhos²³. A variação de pressão arterial está ligada à profundidade do sono, isto é, quanto mais profundo o sono, mais baixos os níveis de pressão arterial detectados. A queda pressórica no sono acompanha-se de queda da freqüência cardíaca, de consumo de O₂ e de atividade simpática, com ascensão concomitante dos níveis de renina-angiotensina-aldosterona, de hormônio de crescimento, prolactina e hormônio antidiurético. A pressão arterial eleva-se, rapidamente, ao despertar, com ativação do tônus simpático e aumento do consumo de O₂¹⁸. A tabela 51.1 ilustra alterações de pressão arterial relacionadas a diferentes atividades do cotidiano.

A influência de fatores genéticos sobre os níveis pressóricos é bem estabelecida. A hipertensão arterial parece ser herdada de forma multifatorial. Estudos em famílias demonstram que a maior parte da variação nos níveis de pressão arterial observada na população é determinada geneticamente¹⁴. Esta hipótese é reforçada pela predominância de hipertensão essencial em indivíduos de cor negra, reconhecida em adultos e crianças^{25,26}, pela correlação da pressão sistólica e diastólica de crianças adotadas com os níveis pressóricos de seus pais naturais²⁷ e por estudos

Tabela 51.1 – Mudanças verificadas na pressão arterial, em mmHg, durante diferentes atividades do cotidiano, em relação à pressão arterial de repouso (adaptado de Pickering²⁴).

Atividade	Pressão sistólica	Pressão diastólica
Trabalho	+ 16,0	+ 13,0
Transporte urbano	+ 14,0	+ 9,2
Caminhar	+ 12,0	+ 5,5
Tarefas rotineiras	+ 10,7	+ 6,7
Comer	+ 8,8	+ 9,6
Ler	+ 1,9	+ 2,2
Assistir a televisão	+ 0,3	+ 1,1
Dormir	- 10,0	- 7,6

comparando grupos de indivíduos normotensos, filhos de pais normotensos, com grupos de normotensos, filhos de hipertensos²⁸. Esta linha de pesquisa demonstrou que indivíduos normotensos, com ambos os progenitores hipertensos, apresentavam níveis pressóricos significativamente mais elevados do que filhos de normotensos, sendo que indivíduos com hipertensão arterial presente em um único progenitor revelaram níveis pressóricos intermediários.

Estudos sucessivos em filhos normotensos de pais hipertensos têm demonstrado que a pressão arterial nestes indivíduos caracteriza-se por uma elevação precoce da pressão sistólica e, de maneira menos importante, da pressão diastólica²⁹⁻³¹, tendência à hiper-reatividade pressórica em situações de estresse psicológico²⁸ e por elevações persistentes nos níveis de pressão arterial, medidos por técnica de monitorização ambulatorial de pressão arterial, inclusive no período de sono²⁸. A persistência de níveis mais altos de pressão arterial também no período de sono sugere que a hipertensão arterial essencial desenvolva-se *primariamente* como um distúrbio da pressão arterial de repouso. Filhos normotensos de pais hipertensos manifestam tendência à resistência à insulina e ao hiperinsulinismo *anteriormente* ao desenvolvimento de hipertensão arterial, ao ganho excessivo de peso ou à instalação de redistribuição centrípeta de gordura corpórea. Estas alterações os tornam susceptíveis à dislipidemia^{32,33}, obesidade e, eventualmente, ao *Diabetes mellitus* não-insulino-dependente. Há dados que sugerem, nesta população, a existência de uma "vasculopatia" representada por uma hiper-reatividade vascular à noradrenalina e à angiotensina II, em vigência de concentrações plasmáticas normais destas substâncias³⁴ e por uma elevação compensatória insatisfatória do fator natriurético atrial, vasodilatador endógeno e modulador fisiológico da natriurese, diante de um aumento da ingestão de sódio ou a um incremento agudo de volume extracelular^{35,36}. Estas alterações explicariam a tendência ao aumento de massa ventricular esquerda encontrada em filhos normotensos de hipertensos, provavelmente como reflexo de adaptação estrutural ao aumento multifatorial dos níveis pressóricos²⁹.

Miyao e Furusho³⁷, estudando longitudinalmente populações de várias regiões do Japão, sugeriram que o desenvolvimento de hipertensão arterial em gerações futuras depende *igualmente* de aspectos genéticos e ambientais. Dentre os múltiplos fatores ambientais que parecem influenciá-la, destacam-se o conteúdo de sódio, potássio e cálcio da dieta, a ingestão de álcool e o peso do paciente.

As evidências sobre um possível papel do conteúdo de sódio da dieta sobre os níveis de pressão arterial em humanos derivam, principalmente, de estudos epidemiológicos. O estudo do "Intersalt Cooperative Study Group"³⁸ avaliou 10.079 homens e mulheres de 20 a 59 anos, em 52 centros de diversos países, através de medida de pressão arterial e análise de eletrólitos na urina, comprovando uma associação significativa entre excreção urinária de sódio e a ascensão dos níveis pressóricos com o avançar da idade. Oliver et al.³⁹ avaliaram a excreção urinária de sódio da população yanomami e detectaram valores médios de 1mEq de sódio/dia, com níveis médios de pressão arterial de 107/67mmHg no homem e 98/62mmHg na mulher, na faixa etária de 40-49 anos. Estudos posteriores em índios brasileiros que mantiveram intactos seus hábitos de vida na selva, dentre eles a não-adição de sal à dieta, confirmam ausência de elevação de pressão arterial com a idade e de hipertensão arterial nestas populações^{40,41}. Povos não-aculturados, sem antecedentes de hipertensão arterial, sofrem elevação dos níveis de pressão arterial⁴² e passam a apresentar hipertensão arterial⁴³ quando adotam estilos aculturados de vida e aumentam a ingestão de sódio.

Como a ingestão exagerada de sódio é frequente no mundo ocidental, o fato de que somente 20% da população, em média, desenvolve hipertensão sugere que, além dos fatores ambientais envolvidos, exista uma sensibilidade variável do ser humano ao sódio. Esta hipótese foi confirmada em sucessivos estudos, nos quais pacientes normotensos e hipertensos foram submetidos a provas curtas de sobrecarga de sal, notando-se que, em ambos os grupos, só parte dos pacientes reagia com elevação da pressão arterial⁴⁴. Aqueles cujos níveis de pressão arterial sofrem elevação de 10% ou 10mmHg foram chamados sódio-sensíveis, enquanto os demais foram denominados sódio-resistentes⁴⁵. Weinberger et al.⁴⁶ definem sódio-sensibilidade como uma diminuição da pressão arterial de pelo menos 10mmHg, após 24 horas de dieta com 10mEq de sódio, durante as quais três doses orais de furosemida foram administradas. Por este critério, os autores encontraram 50% de sódio-sensibilidade em indivíduos hipertensos e 25% em normotensos.

A dieta atualmente ingerida, fruto da industrialização, é, além de rica em sódio, pobre em potássio. Isto se deve aos métodos modernos de processamento alimentar que promovem adição de sódio e remoção concomitante do potássio intrínseco aos alimentos. Na dieta usual, somente 15% do sódio é adicionado voluntariamente aos alimentos, sendo o restante adicionado durante o processamento alimentar industrial⁴⁷.

Vários estudos epidemiológicos sugerem que a prevalência de hipertensão varia inversamente com o conteúdo de potássio da dieta^{48,49}. Gopal-Krishna et al.⁵⁰, estudando 10 voluntários *normotensos* expostos, alternadamente, a períodos curtos de dieta isocalórica normossódica, pobre em potássio (10mmol/dia) e com potássio normal (90mmol/dia), demonstraram elevação da pressão arterial média e da pressão diastólica durante a depleção de potássio. Kaplan et al.⁵¹ demonstraram melhora dos níveis pressóricos de pacientes hipertensos, com hipopotassemia diurético-induzida, após suplementação oral de potássio. Grimm et al.⁵² não encontraram, no entanto, nenhum efeito benéfico da suplementação de potássio sobre os níveis pressóricos de pacientes hipertensos, com dieta pobre em sódio.

Sucessivos estudos epidemiológicos têm sugerido uma correlação negativa entre a ingestão de cálcio na dieta e níveis de pressão arterial⁵³⁻⁵⁵. A baixa ingestão de cálcio parece predispor à hipertensão arterial, principalmente se associada a dietas com alto conteúdo de sódio e baixo conteúdo de potássio⁵⁶. Gilman et al.⁵⁷, confirmaram a existência de uma relação inversa entre cálcio dietético e pressão sistólica, em um estudo de coorte de 89 crianças, de ambos os sexos, entre três e seis anos de idade. Os autores não encontraram nenhuma relação entre cálcio e pressão diastólica. Em outro trabalho, Gilman et al.⁵⁸ avaliaram o efeito da suplementação de cálcio à dieta de escolares, de ambos os sexos, com idade média de 11 anos, por 12 semanas. Foram estudadas 101 crianças através de medidas seriadas de pressão arterial e avaliação da ingestão alimentar. O cálcio foi suplementado de forma randomizada, duplo-cega, no suco de frutas. A redução pressórica encontrada no grupo suplementado foi significativa, somente para pressão sistólica, e apresentou intensidade inversamente proporcional ao conteúdo de cálcio da dieta das crianças. Grobbee e Hofman⁵⁹ avaliaram os efeitos da suplementação de cálcio *versus* placebo em 90 pacientes com hipertensão leve, entre 16 e 29 anos de idade. Durante o seguimento, o grupo suplementado apresentou queda maior da pressão diastólica do que o grupo placebo. A queda de pressão foi mais intensa em pacientes com níveis basais mais altos de PTH, níveis séricos de cálcio mais baixos e naqueles com peso corpóreo mais elevado.

Jovens normotensos, com dois, um ou nenhum progenitor hipertenso, foram avaliados quanto ao metabolismo de cálcio pelo "Dutch Hypertension and Offspring Study". Demonstrou-se que alterações no metabolismo de cálcio estão presentes, desde a fase inicial da hipertensão es-

sencial, podendo inclusive precedê-la. Níveis relativamente reduzidos de cálcio sérico, associados a elevação do PTH intacto plasmático, foram encontrados em filhos de pais hipertensos. Estas alterações podem constituir a base genética da hipertensão cálcio-sensível⁶⁰.

Os efeitos agudos do álcool sobre a pressão arterial são variáveis, mas a ingestão crônica de mais de 60ml/dia pode levar a elevação considerável e persistente da pressão arterial. Ingestão crônica e elevada de álcool é, provavelmente, a causa mais freqüente de hipertensão reversível no adulto⁴⁴.

A associação entre hipertensão arterial e obesidade é bastante conhecida. Estudos comparativos entre medidas diretas e indiretas de pressão arterial comprovaram que esta relação é verdadeira e não um artefato dependente exclusivamente do acúmulo adiposo no braço⁶¹. Dados do Second National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES II⁶², demonstraram, na população geral pesquisada, um risco três vezes maior de hipertensão arterial em obesos. Neste estudo, obesidade foi definida como índice de massa corpórea acima de 27,8kg/m² para homens e maior que 27,3kg/m² para mulheres. O maior risco relativo por faixa etária foi encontrado entre adultos jovens, nos quais a presença de obesidade está 5,6 vezes mais associada ao achado de hipertensão arterial. Kannel et al.⁶³ demonstraram entre os participantes do estudo de Framingham que tanto os níveis pressóricos iniciais como o desenvolvimento futuro de hipertensão arterial mostraram-se relacionados ao peso inicial e à mudança de peso ao longo do período de estudo. O risco de indivíduos inicialmente normotensos desenvolverem hipertensão arterial foi diretamente proporcional ao grau de obesidade adquirido. Lauer et al.⁶⁴ acompanharam 2.445 escolares, de 7 a 18 anos, da cidade de Muscatine, Iowa, com medidas bianuais de peso, estatura, prega cutânea tri-cipital e pressão arterial, entre outras, repetidas posteriormente, aos 20 e 30 anos de idade. De acordo com os dados deste estudo, a pressão arterial do adulto correlaciona-se com a pressão arterial da criança, com seu peso e com o ganho no índice de massa corpórea observado entre a infância e a idade adulta. Demonstrou-se também, neste estudo, que meninos acima de 12 anos e meninas acima de 14 anos, com antecedentes familiares positivos para hipertensão arterial, apresentam níveis pressóricos sistólicos e diastólicos mais elevados do que aqueles sem familiares hipertensos. A correlação entre peso e hipertensão, em adultos e crianças, parece ser dependente do peso corpóreo global e não da quantidade de

gordura corpórea propriamente dita⁶⁵⁻⁶⁷. O excesso de peso é um promotor importante de hipertensão arterial agindo através do aumento da atividade simpática e da sensibilidade ao sal⁶⁸.

O peso ao nascimento parece ser outro determinante dos níveis futuros de pressão arterial. Law et al.⁶⁹, estudando 404 crianças de quatro anos de idade, cujas condições de nascimento eram conhecidas, puderam constatar que, nesta população, a pressão sistólica encontrada foi inversamente proporcional ao peso de nascimento e diretamente proporcional ao peso da placenta. Curhan et al.⁷⁰, avaliando 160.000 enfermeiras participantes do Nurses Health Study, demonstraram que, nesta população, a ocorrência de peso de nascimento inferior a 2.500 gramas associou-se a um risco 40% maior de desenvolvimento de hipertensão na idade adulta.

Yamamoto-Kimura et al.⁷¹ avaliaram 1.146 adolescentes da Cidade do México, através de um questionário para identificação de fatores de risco para o desenvolvimento futuro de hipertensão arterial. Os autores puderam demonstrar associação significativa entre a positividade de antecedentes familiares de obesidade, *Diabetes mellitus* e hipertensão e níveis mais elevados de pressão sistólica e diastólica nos adolescentes estudados (odds ratio: 2,45). Associação igualmente significativa foi encontrada em adolescentes femininas usuárias de contraceptivos orais.

O ADOLESCENTE BRASILEIRO E A DIETA

Como parte de um estudo de monitorização ambulatorial de pressão arterial em adolescentes saudáveis brasileiros⁷², realizamos, através de recordatório alimentar de 24 horas, a avaliação dietética dos participantes, no sentido de buscarmos uma compreensão dos hábitos alimentares desta faixa etária em nosso meio. Foram avaliados 45 adolescentes de 10 a 18 anos, sendo 27 do sexo feminino e 18 do sexo masculino, em seguimento no Ambulatório da Unidade de Adolescentes do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- adolescentes com peso e estatura situada entre percentis de peso e altura iguais ou maiores do que 5 e iguais ou menores do que 95⁷;
- ausência de antecedentes pessoais de doença crônica;
- sem uso crônico de hormônios e medicações antiinflamatórias, anticonvulsivantes, anti-his-

tamínicas, broncodilatadores, digitálicos e hipotensoras;

- adolescentes entre 10 e 17 anos: valores de pressão arterial sistólica e diastólica abaixo do percentil 90 para idade e sexo e percentil de altura⁶; adolescentes com 18 anos completos: valores de pressão arterial sistólica e diastólica abaixo de 140/90mmHg, respectivamente;
- consentimento verbal do adolescente.

A ingestão alimentar foi avaliada através de método quantitativo, utilizando recordatório de 24 horas⁷³. Esta técnica se baseia em perguntar ao paciente sobre o tipo e a quantidade em medidas caseiras de alimentos ingeridos nas últimas 24 horas. Os dados obtidos foram analisados quanto ao conteúdo calórico total, glicídico, lipídico, protéico e de sódio, potássio e cálcio⁷⁴ com o auxílio de programa de computador elaborado pelo Centro de Informática em Saúde da Escola Paulista de Medicina Universidade Federal de São Paulo (CIS-Unifesp-EPM), versão 2,5, que permitiu a comparação dos totais obtidos, com os valores estabelecidos pela Recommended Dietary Allowances, RDA, 1989⁷⁵. O conteúdo de sódio da dieta foi calculado levando-se em conta o sódio intrínseco ao alimento somado àquele adicionado no processo de industrialização. Não foi possível avaliar a quantidade de sal adicionada durante a cocção e à mesa.

A escolha da metodologia de recordatório de 24 horas para avaliação nutricional da dieta foi motivada por sua praticidade e relativa precisão para estimar o conteúdo médio de nutrientes. Como existe grande variabilidade na combinação dos alimentos ingeridos no cotidiano, um único recordatório de 24 horas pode, no entanto, apresentar dados imprecisos sobre a ingestão habitual de nutrientes do indivíduo⁷⁶. Todos os métodos utilizados para avaliação de dados nutricionais dependem do conhecimento das necessidades nutricionais sexo e idade-específicas. Recomendações nutricionais são derivadas de medidas das necessidades de indivíduos eutróficos de mesma idade e sexo, em relação ao consumo de nutrientes específicos. Admite-se, em geral, que estas necessidades tenham distribuição gaussiana. A média da distribuição equivale à necessidade média encontrada para aquela substância. O cálculo utilizado para recomendação de nutrientes específicos considera que a quantidade ingerida deva ser igual à média das necessidades somada a dois desvios padrões. A recomendação excede, portanto, as necessidades de praticamente toda a população (com exceção de 2,5% dela). A recomendação para aporte calórico baseia-se na média das

necessidades encontradas em indivíduos eutróficos, de mesma idade e sexo⁷⁷. Para a faixa etária pediátrica, as recomendações quanto ao aporte calórico incluem uma porcentagem adicional, para assegurar o crescimento adequado. Os valores sugeridos para ingestão de nutrientes específicos variam de acordo com o centro gerador da recomendação. Quantidades ingeridas de cada nutriente específico são comparadas com as recomendações estabelecidas para idade e sexo. Arbitrou-se que, quando o aporte dietético de um nutriente específico fosse inferior a $\frac{2}{3}$ do recomendado, este seria qualificado como inadequado⁷⁷.

No presente estudo, a idade dos pacientes do sexo feminino variou entre 11,1 e 18,0 anos, com média de $15,0 \pm 1,9$ anos e mediana de 15 anos e, nos pacientes masculinos, entre 10,6 e 17,8 anos, com idade média de $14,3 \pm 2,0$ e mediana de 14 anos. A análise da casuística quanto à cor revelou 32 brancos (71%), 13 do sexo masculino e 19 do sexo feminino e 13 (29%) mulatos e negros, 5 do sexo masculino e 8 do sexo feminino. Presença de hipertensão arterial em familiares de primeiro grau foi positiva em 20 pacientes (44%), com relato de 12 casos de hipertensão materna isolada (27%), 5 casos de hipertensão paterna isolada (11%) e 3 casos de hipertensão materna e paterna (6%). Antecedentes familiares de hipertensão arterial foram relatados por 12 (37,5%) adolescentes brancos e por 8 (61,5%) adolescentes negros e mulatos. A alta prevalência de hipertensão arterial verificada em familiares de primeiro grau neste estudo, apesar de não ter sido por nós confirmada através de exame físico dos familiares, pode

significar que adolescentes, de alguma maneira sensibilizados com o problema da hipertensão arterial, por vivência ou simples menção da doença no âmbito familiar, apresentaram maior motivação ou curiosidade em participar de um estudo de medida de pressão arterial.

A tabela 51.2 resume as características da casuística quanto a idade, peso, altura e índice de massa corpórea, em ambos os sexos.

A tabela 51.3 apresenta a análise dos recordatórios nutricionais de 24 horas quanto à ingestão calórica total, conteúdo protéico e aporte de cálcio, potássio e sódio, representada em relação à porcentagem do recomendado para idade e sexo⁷⁵. A ingestão protéica média em gramas por quilo de peso foi, no sexo feminino e masculino respectivamente, igual a $1,2 \pm 0,6$ e a $1,7 \pm 1,2$. A oferta média de sódio *intrínseco* à dieta correspondeu, em miligramas, a $1.028,0 \pm 493,2$ no sexo feminino e a $1.317,8 \pm 444,8$ no sexo masculino. A oferta média de potássio da dieta correspondeu, em miligramas, a $1.634,9 \pm 797,9$ no sexo feminino e a $1.970,6 \pm 823,7$ no sexo masculino. O conteúdo de cálcio, em miligramas, correspondeu a $487,9 \pm 278,9$ no sexo feminino e a $576,7 \pm 309,4$ no sexo masculino. O gráfico 51.1 mostra a contribuição do conteúdo protéico, dos lípides e dos carboidratos, para a oferta calórica global, em porcentagem, no sexo feminino e no sexo masculino.

A análise da composição dietética identifica, neste estudo, vários pontos de interesse. Apesar de estarmos lidando com adolescentes saudáveis, verifica-se, nesta casuística, em ambos os sexos, forte tendência à ingestão calórica média limítrofe

Tabela 51-2 – Descrição geral da casuística quanto à idade, peso, altura e índice de massa corpórea (IMC), no sexo masculino e feminino.

	Mínimo	Máximo	Mediana	Média ± DP
Sexo Feminino				
Idade (anos)	11,1	18	15	$15,0 \pm 1,9$
Peso (kg)	40,6	69,8	49,5	$50,4 \pm 7,7$
Altura (cm)	148	169	157	$157,5 \pm 5,8$
IMC (kg/m^2)	16	25,2	20,5	$20,4 \pm 2,3$
Sexo Masculino				
Idade (anos)	10,6	17,8	14	$14,3 \pm 2,0$
Peso (kg)	31,0	73,7	47,9	$49,8 \pm 12,8$
Altura (cm)	138,5	178	164	$159,8 \pm 13,0$
IMC (kg/m^2)	14,5	23,5	18,7	$19,2 \pm 2,6$

Tabela 51.3 – Valor calórico total (VCT) da dieta, oferta protéica (OP), conteúdo de cálcio (Ca), potássio (K) e sódio (Na), representados em percentuais do recomendado (RDA*, 1989), em 45 adolescentes normais, do sexo masculino e feminino.

	Mínimo	Máximo	Mediana	Média ± DP
Sexo Feminino				
VCT	23	138	67	$72,3 \pm 26,7$
OP	18	259	120	$128,7 \pm 52,3$
Ca	6	98	35	$41,5 \pm 23,0$
K	29	202	71	$84,0 \pm 37,7$
Na	41	441	197	$206,4 \pm 97,5$
Sexo Masculino				
VCT	33	103	66	$67,7 \pm 18,2$
OP	38	392	169	$177,2 \pm 79,9$
Ca	12	116	45	$49,3 \pm 26,5$
K	46	175	89	$98,5 \pm 41,1$
Na	96	418	273	$263,6 \pm 89,0$

* Recommended Dietary Allowances.

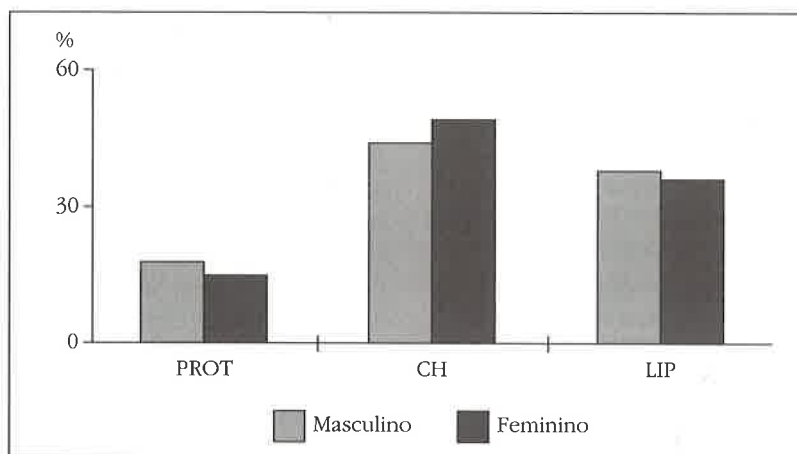


Gráfico 51.1 – Contribuição relativa média do componente protéico (PROT), lipídico (LIP) e dos carboidratos (CH) na oferta calórica global, em ambos os sexos.

baixa. Sabe-se que pode haver prejuízo de crescimento quando a ingestão calórica for persistentemente abaixo de 70% do recomendado para idade e sexo⁷⁸. Portanto, é possível que, se a população por nós estudada fosse exposta a valores maiores de aporte energético, talvez pudesse alcançar parâmetros antropométricos melhores.

O consumo de proteínas recomendado pela Recommended Dietary Allowances, edição de 1989⁷⁵, para a faixa de idade entre 11 e 14 anos é de 1,0g/kg para ambos os sexos, e de 0,9 e 0,8g/kg, respectivamente, para sexo masculino e feminino, entre 15 e 18 anos de idade. Esta sugestão se refere não somente ao conteúdo protéico em si, mas também à oferta de aminoácidos essenciais nele contido. São privilegiadas, portanto, proteínas de alto valor biológico (carne, leite, ovos e peixe). A oferta protéica média encontrada nesta casuística é aparentemente satisfatória em ambos os sexos mas, de acordo com dados nacionais publicados por Marchini et al.⁷⁹, quantidades variáveis de arroz e feijão presentes em nossa dieta introduzem a necessidade de utilização de proteínas de origem vegetal, de valor biológico menor, às vezes como fonte protéica principal, elevando a quantidade de proteínas necessária para manter a oferta de aminoácidos essenciais e o balanço nitrogenado adequado para crescimento e desenvolvimento. A contribuição relativa média de proteínas, gorduras e carboidratos na dieta dos adolescentes estudados foi semelhante em ambos os sexos. De 15 a 18% da oferta calórica tem origem protéica, 36 a 38% é proveniente de lípides e 44 a 49%, de carboidratos.

Martins et al.⁸⁰ estudaram 565 indivíduos residentes na cidade de Cotia, São Paulo, com o objetivo de identificar hábitos alimentares aterogêni-

cos em nosso meio. Os autores verificaram que trabalhadores braçais masculinos mostraram tendência à ingestão de grande quantidade de calorias de origem protéica, lipídica e de carboidratos. A proporção de lípides e proteínas animais da dieta era diretamente proporcional ao poder aquisitivo, enquanto o conteúdo de carboidratos era inversamente proporcional. A proporção média de energia proveniente de gorduras foi, nesta casuística, próxima do proposto por recente consenso americano para prevenção precoce de hiperlipidemia⁸¹, que sugere que menos de 30% da oferta calórica global da dieta da criança acima de dois anos e do adolescente originem-se de lípides.

Outro dado que merece comentário relaciona-se à baixa oferta de cálcio constatada pela análise dos recordatórios, em média abaixo de 50% do recomendado em ambos os sexos. Estudos experimentais têm sugerido que a restrição da oferta dietética de cálcio pode provocar aumento no nível plasmático de catecolaminas⁸² e estímulo ao sistema adrenérgico em ratos⁸³. A suplementação de cálcio, por outro lado, leva à normalização dos níveis periféricos e centrais de catecolaminas⁸⁴. Hormônios reguladores do nível plasmático de cálcio, dentre eles o paratormônio, a 1,25 diidroxivitamina D, a calcitonina e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, apresentam também propriedades vasoativas, podendo estar associados a um mecanismo controlador de pressão arterial cálcio-induzido⁸⁵. A suplementação de cálcio é especialmente eficiente na redução dos níveis de pressão arterial em situações sódio-volume-dependentes. O mecanismo que talvez explique este fenômeno é a natriurese induzida por cálcio, anteriormente atribuída a uma interação cálcio-sódio com inibição da reabsorção de sódio

no nível do túbulo proximal⁸⁶. Entretanto, o efeito atenuador da suplementação de cálcio sobre o sistema nervoso simpático facilitaria a excreção de sódio, pois a ativação da inervação simpática renal aumenta a absorção de sódio e água⁸⁷. Sucessivos estudos epidemiológicos têm sugerido uma correlação negativa entre a ingestão de cálcio na dieta e níveis de pressão arterial⁵³⁻⁵⁵. A baixa ingestão de cálcio parece predispor à hipertensão arterial, principalmente se associada, como nos adolescentes presentemente estudados, a dietas com alto conteúdo de sódio e baixo conteúdo de potássio⁵⁶. Gilman et al.⁵⁷ confirmaram a existência de uma relação inversa entre cálcio dietético e pressão sistólica em crianças entre 3 e 6 anos de idade. Em outro trabalho, Gilman et al.⁵⁸ verificaram que a suplementação de cálcio à dieta de escolares de ambos os sexos, com idade média de 11 anos, por 12 semanas, produzia redução pressórica significativa para pressão sistólica, principalmente nos pacientes com baixo conteúdo de cálcio na dieta. A avaliação do metabolismo de cálcio de jovens normotensos, com dois, um ou nenhum progenitor hipertenso, pelo Dutch Hypertension and Offspring Study, demonstrou que alterações no metabolismo de cálcio estão presentes, desde a fase inicial da hipertensão essencial, podendo inclusive precedê-la. Níveis relativamente reduzidos de cálcio sérico associados a elevação do PTH intacto plasmático foram encontrados em filhos de pais hipertensos. Estas alterações podem constituir a base genética da hipertensão cálcio-sensível⁶⁰. O conhecimento destes dados de literatura reforça nossa preocupação sobre o potencial desenvolvimento de hipertensão arterial nestes jovens ainda normotensos, principalmente se nos reportarmos ao fato de que 44% destes referem antecedentes familiares de hipertensão.

A quantidade ingerida de cálcio apresenta influência positiva significativa sobre o conteúdo mineral e a densidade de todos os ossos⁸⁸. O acúmulo de cálcio no osso, na pré-adolescência, é de aproximadamente 140mg por dia, chegando a atingir 400 a 500mg por dia durante a puberdade. Estima-se que o trato gastrointestinal seja capaz de absorver cerca de 40% do cálcio ingerido. O pico da massa óssea do adulto parece ser atingido aos 20 anos de idade. Portanto, a manutenção de uma oferta ótima de cálcio na infância e na adolescência é de máxima importância para a aquisição de massa óssea adequada na idade adulta. Estudos recentes de balanço de cálcio em adolescentes indicam que o limiar de ingestão de cálcio estaria entre 1.200 e 1.500mg por dia, sugerindo que a oferta dietética neste nível levaria a picos mais

elevados de massa óssea⁸⁹. Em nosso meio, De Angelis et al.⁹⁰, estudando os efeitos da adição de arroz e feijão à dieta e a biodisponibilidade de nutrientes nela contidos, concluíram que esses alimentos, dependendo das proporções em que forem consumidos, podem afetar, além do balanço protéico, também a absorção de cálcio e de zinco. Estudos populacionais em adolescentes femininas entre 12 e 19 anos de idade têm revelado que a ingestão média de cálcio, neste segmento populacional, é inferior a 900mg por dia⁸⁹. As adolescentes avaliadas no presente estudo apresentaram níveis médios de oferta inferiores a 500mg/dia. Se esta tendência for confirmada em avaliações dietéticas futuras, sua massa óssea final poderá estar sendo seriamente comprometida.

A avaliação do consumo de sódio dos adolescentes desta casuística foi realizada somando-se o sódio intrínseco aos alimentos ao adicionado no preparo industrial. Não foi possível calcular a quantidade de sódio adicionado durante a cocção dos alimentos e à mesa. Sabe-se, de estudos populacionais, que, para uma estimativa mais correta da ingestão de sódio de indivíduos com hábitos alimentares variados, deve-se associar ao inquérito alimentar a mensuração de sódio em urina de 24 horas⁹¹. Esta medida não fez parte de nosso protocolo de investigação pois fugiria aos objetivos principais do trabalho e dificultaria a adesão do adolescente ao protocolo de monitorização de pressão arterial. Merece, no entanto, comentário, que a ingestão de sódio calculada a partir dos recordatórios alimentares destes adolescentes já se mostra elevada, mesmo sem se levar em conta o sal de adição voluntária, confirmando as tendências esperadas para indivíduos inseridos nos hábitos alimentares ocidentais. O consumo de potássio da população estudada mostrou-se em média equivalente a 84% do recomendado, valor este isoladamente adequado, porém relativamente baixo quando comparado à ingestão de sódio, equivalente, em média, não considerando o sal de adição, a 206% do recomendado.

Em conclusão, este estudo, apesar de restrito, aponta para a necessidade de considerarmos modificações dietéticas como redução do conteúdo salino, incremento do conteúdo de cálcio e provavelmente também do de potássio, como medidas necessárias tanto para prevenção primária como para o tratamento não-farmacológico da hipertensão arterial em nosso meio, também na população pediátrica. Sabe-se, no entanto, que, nesta faixa etária, modificações dietéticas a longo prazo são de aceitação irregular, como demonstra o estudo de Sinaiko et al.⁹², no qual 210 adolescentes com medidas pressóricas sistólicas acima

do percentil 70 para idade e sexo foram convidados a participar de um programa de três anos para estudo dos reflexos, a longo prazo, da redução do conteúdo de sódio da dieta ou da suplementação de potássio na forma de cápsulas sobre os níveis de pressão arterial. A aderência obtida foi maior nas adolescentes femininas para qualquer tipo de intervenção sugerida, assim como no grupo selecionado para suplementação de potássio em relação àquele orientado para restrição dietética de sal. A intervenção alterou significativamente os níveis de pressão arterial ao longo do seguimento somente para adolescentes femininas.

Na prática clínica diária, devemos considerar o controle da obesidade também como medida necessária à prevenção primária e ao manejo não-farmacológico da hipertensão arterial na população pediátrica brasileira. A obesidade não foi abordada no presente estudo realizado com população eutrófica, mas apresenta prevalência crescente na população brasileira, em todas as faixas etárias, entre homens e mulheres, principalmente em famílias de baixa renda⁹³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Report of the Task Force of Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics* 59(Suppl 2):797-820, 1977.
2. de MAN SA, ANDRE JL, BACHMANN H, GROBBEE DE, IBSEN KK, LAASER U, LIPPERT P, HOFMAN A: Blood pressure in childhood: pooled findings of six European studies. *J Hypertens* 9:109-114, 1991.
3. VOORS AW, FOSTER T A, FRERICH RR, WEBBER LS, BERENSON GS: Studies of blood pressure in children ages 5-14 years, in a total biracial community: the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 54:319-327, 1976.
4. ANDRÉ JL, DESCHAMPS JP, GUÉGUEN R: La tension artérielle chez l'enfant et l'adolescent: valeurs rapportées à l'âge et à la taille chez 17067 sujets. *Arch Fr Pédiatr* 37:477-482, 1980.
5. GILLUM RF, PRINEAS RJ, HORIBE H: Maturation versus age: assessing blood pressure by height. *J Natl Med Assoc* 74:43-46, 1982.
6. ROSNER B, PRINEAS J, LOGGIE JMH, DANIELS SR: Blood pressure nomograms for children and adolescents, by height, sex, and age, in the United States. *J Pediatr* 123:871-886, 1993.
7. HAMILL PVV, DRIZD TA, JOHNSON CL, REED RB, ROCHE AF, MOORE WM: Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 32:607-629, 1979.
8. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents. A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 98:649-658, 1996.
9. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children - 1987. National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics* 79:1-25, 1987.
10. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 153:154-183, 1993.
11. II Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. *J Bras Nefrol* 16(Supl 2):S261-S278, 1994.

12. De LOLIO CA, PEREIRA JC, LOTUFO PA, de SOUZA JM: Hipertensão arterial e possíveis fatores de risco. *Rev Saúde Pública* 27:357-362, 1993.
13. AYRES JE: Prevalência de hipertensão arterial na cidade de Piracicaba. *Arq Bras Cardiol*, 57(1):33-36, 1991.
14. YETMAN RJ, BONILLA-FELIX MA, PORTMAN RJ: Primary hypertension in children and adolescents, em: *Pediatric Nephrology*, (3^o ed), editado por Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, Baltimore, Williams and Wilkins, 1994, pp 1117-1145.
15. SIMONATTO DM, DIAS M de D, MACHADO RL, ABENSUR H, CRUZ J: Hipertensão arterial em escolares da Grande São Paulo. *AMB Rev Assoc Med Bras* 37:109-114, 1991.
16. SINAICO AR, GOMEZ-MARIN O, PRINEAS RJ: Prevalence of "significant" hypertension in junior high-school aged children: The Children and adolescent Blood Pressure Program. *J Pediatr* 114(4):664-669, 1989.
17. LIEBERMAN E: Hypertension in childhood and adolescence, in: *Clinical Hypertension*, (5th ed), edited by Kaplan NM, Baltimore, Williams and Wilkins, 1990, pp 407-433.
18. PICKERING TG: Diurnal, ultradiurnal and seasonal rhythms of blood pressure. in: *Ambulatory Monitoring and Blood Pressure Variability*, edited by Pickering TG, London, Science Press, 1991, pp 5.1-5.13.
19. MILLAR-CRAIG MW, BISHOP CN, RAFTERY EB: Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1:795-797, 1978.
20. HALBERG F, HALBERG E, HALBERG J, HALBERG F: Chronobiologic assessment of human blood pressure variation in health and disease, in: *Ambulatory Blood Pressure Monitoring*, edited by Weber MA, Drayer JM, Steinkopff, Darmstadt, 1984, pp 137-156.
21. ATHANASSIADIS D, DRAPER GJ, HONOUR AJ, CRANSTON WI: Variability of automatic blood pressure measurements over 24 hours. *Clin Sci* 36:147-156, 1969.
22. MANN S, MILLAR-CRAIG MW, MELVILLE DI, BALASUBRAMANIAN V, RAFTERY EB: Physical activity and the circadian rhythm of blood pressure. *Clin Sci* 57(Suppl):291S-294S, 1979.
23. KLEITMAN N: *Sleep and Wakefulness*, Chicago, University of Chicago Press, 1963.
24. PICKERING TG: The influence of daily activity on ambulatory blood pressure. *Am Heart J* 116:1141-1145, 1988.
25. EISNER GM: Hypertension: racial differences. *Am J Kidney Dis* 16(Suppl 1):35-40, 1990.
26. TREIBER FA, MUSANTI L, STRONG WB, LEVY M: Racial differences in young children's blood pressure: responses in dynamic exercise. *Am J Dis Child* 143:720-723, 1989.
27. ANDRE JL, DESCHAMPS JP, GUEGUEN R: Familial resemblance of blood pressure and body weight. *Clin Exp Hypertens* A8:661-667, 1985.
28. RAVOGLI A, TRAZZI S, VILLANI A, MUTTI E, CUSPIDI C, SAMPIERI L, De AMBROGGI L, PARATI G, ZANCHETTI A, MANCIA G: Early 24-hour blood pressure elevation in normotensive subjects with parental hypertension. *Hypertension* 16:491-497, 1990.
29. ALLEMANN Y, AESCHBACHER B, ZWYSSIG P, FERRARI P, HOPF M, SHAW S, GURTNER HP, WEIDMANN P: Left ventricular structure and determinants in normotensive offspring of essential hypertensive parents. *J Hypertens* 10:1257-1264, 1992.
30. MUNGER RG, PRINEAS RJ, GOMEZ-MARIN O: Persistent elevation of blood pressure among children with a family history of blood pressure. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *J Hypertens* 6:647-653, 1988.
31. Van HOOFT IMS, HOFMAN A, GROBBEE DE, VALKENBURG HA: Change in blood pressure in offspring of parents with high and low blood pressure: the Dutch Hypertension and Offspring study. *J Hypertens* 6(Suppl 4):S594-S596, 1988.

32. FERRARI P, WEIDMANN P, SHAW S, GIACHINO D, RIESEN W, ALLEMANN Y, HEYNEN G: Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 91:589-596, 1991.
33. FACCHINI F, CHEN YDI, CLINKINGBEARD C, JEPPESEN J, REAVEN GM: Insulin resistance, hyperinsulinemia and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 5:694-699, 1992.
34. BIANCHETTI MG, WEIDMAN P, BERETTA-PICCOLI C, FERRIER C: Potassium and norepinephrine or angiotensin-mediated blood pressure control in pre-hypertension. *Kidney Int* 31:956-963, 1987.
35. FERRARI P, WEIDMANN P, FERRIER C, DIETLER R, HOLLMANN R, PISO R-J, WEY J, SHAW S: Dysregulation of atrial natriuretic factor in hypertension prone man. *J Clin Endocrinol Metab* 71:944-951, 1990.
36. WIDGREN BR, HEDNER T, HEDNER J, BERGLUND G, WIKSTRAND J, ANDERSON OK: Resting and volume-stimulated circulating atrial natriuretic peptide in young normotensive men with positive family history of hypertension. *J Hypertens* 9:139-146, 1991.
37. MIYAO S, FURUSHO T: Genetic study of essential hypertension. *Jpn Circ* 42:1161-1186, 1978.
38. INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 297:319-328, 1988.
39. OLIVER WJ, COHEN EL, NEEL JV: Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture. *Circulation* 52:146-151, 1975.
40. MANGILLA-CARVALHO JJ, SOUSA E SILVA NA, CARVALHO JV, LIMA JA: Pressão arterial em seis aldeias Yanomami. *Arq Bras Cardiol* 56:477-482, 1991.
41. CARNEIRO O, JARDIM PC: Pressão arterial em tribo Xavante. Comparação 15 anos depois. *Arq Bras Cardiol* 61:279-282, 1993.
42. RIKIMARU T, FUJITA Y, OKUDA T, KAJIWARA N, MIYATANI S, ALPERS MA, KOISHI H: Responses of sodium balance, blood pressure, and other variables to sodium loading in Papua New Guinea highlanders. *Am J Clin Nutr* 47:502-508, 1988.
43. PRIOR IAM, EVANS JG, HARVEY HPB, DAVIDSON F, LINDSEY M: Sodium intake and blood pressure in two Polynesian populations. *N Engl J Med* 279:515-520, 1968.
44. KAPLAN NM: Primary hypertension: pathogenesis, in: *Clinical Hypertension*, (5th ed), edited by Kaplan NM, Baltimore, Williams & Wilkins, 1990, pp 54-111.
45. KAWASAKI T, DELEA CS, BARTTER FC, SMITH H: The effect of high-sodium diet and low-sodium intake on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med* 64:193-198, 1978.
46. WEINBERGER MH, MILLER JZ, LUFT FC, GRIM CE: Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* (Suppl II):II127-II134, 1986.
47. SANCHES-CASTILLO CP, WARRENDER S, WHITEHEAD TP, JAMES WPT: An assessment of the sources of dietary salt in a British population. *Clin Sci* 72:95-102, 1987.
48. LANGFORD HG: Dietary potassium and hypertension: epidemiological data. *Ann Intern Med* 98: 770-772, 1983.
49. KHAW KT, BARRETT-CONNOR E: Dietary potassium and blood pressure in a population. *Am J Clin Nutr* 39:963-968, 1984.
50. GOPAL-KRISHNA G, MILLER E, KAPOOR S: Increased blood pressure during potassium depletion in normotensive men. *N Engl J Med* 320:1177-1182, 1989.
51. KAPLAN NM, CARNEGIE A., RASKIN P, HELER JA, SIMMONS M: Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic induced hypokalemia. *N Engl J Med* 312:746-749, 1985.
52. GRIMM RH, NEATON JD, ELMER PJ, SVENDSEN KH, LEVIN J, SEGAL M, HOLLAND L, WITTE LJ, CLEARMAN DR, KOFRON P, LaBOUNTY RK, CROW R, PRINEAS RJ: The influence of oral potassium chloride on blood pressure in hypertensive men on a low-sodium diet. *N Engl J Med* 322:569-574, 1990.
53. McCARRON DA, MORRIS CD, COLE C: Dietary calcium in human hypertension. *Science* 217:267-269, 1982.
54. McCARRON DA, MORRIS CD, HENRY HJ, STANTON JL: Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science* 224:1392-1398, 1984.
55. WITTEMAN JCM, WILLETT WC, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, SACKS FM, SPEIZER FE, ROSNER B, HENNEKENS CH: A prospective study of nutritional factors and hypertension among U.S. women. *Circulation* 80:1320-1327, 1989.
56. GRUCHOW HW, SOBOCINSKI KA, BARBORIAK JJ: Calcium intake and the relationship of dietary sodium and potassium to blood pressure. *Am J Clin Nutr* 48:1463-1470, 1988.
57. GILMAN MW, OLIVERIA SA, MOORE LL, ELLISON RC: Inverse association of dietary calcium with systolic blood pressure in young children. *JAMA* 267:2340-2343, 1992.
58. GILMAN MW, HOOD MY, MOORE LL, NGUYEN UDT, SINGER MR, ANDON MB: Effect of calcium supplementation on blood pressure in children. *J Pediatr* 127:186-192, 1995.
59. GROBBEE DE, HOFMAN A: Effect of calcium supplementation on diastolic pressure in young people with mild hypertension. *Lancet* II:703-707, 1986.
60. GROBBEE DE, Van HOOFT I AL, HOFMAN A: Calcium metabolism and familial risk of hypertension. *Semin Nephrol* 15:512-518, 1995.
61. PICKERING G: Measurement of arterial blood pressure, in: *High Blood Pressure*, 2nd ed, New York, Grune & Stratton, 1968, pp 6-21.
62. Van ITTALIE TB: The problem of obesity: health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 103:983-988, 1985.
63. KANNEL WB, BRAND N, SKINNER J, DAWBER T, McNAMARA P: Relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension: the Framingham study. *Ann Intern Med*. 67:48-59, 1967.
64. LAUER RM, CLARKE WR, WITT J: Childhood risk factors for high adult blood pressure. The Muscatine study. *Pediatrics* 84:633-641, 1989.
65. CHIANG BN, PERLMAN LV, EPSTEIN FH: Overweight and hypertension. *Circulation* 39:403-421, 1969.
66. VOORS AW, WEBBER LS, FRERICHS RR, BERENSON GS: Body height and body mass as determinants of basal blood pressure in children: the Bogalusa heart study. *Am J Epidemiol* 106:101-108, 1977.
67. WEINSIER RL, NORRIS DJ, BIRCH R, BERNSTEIN RS, WANG J, YANG M-U, PIERSON Jr RN, Van ITTALIE TB: The relative contribution of body fat and fat patterns to blood pressure level. *Hypertension* 7:578-585, 1985.
68. WEIDMANN P, de COURTEN M, BOHLEN L, SHAW S: The pathogenesis of hypertension in obese subjects. *Drugs* 46(Suppl 2):197-209, 1993.
69. LAW CM, BARKER DJP, BULL AR, OSMOND C: Maternal and fetal influences on blood pressure. *Arch Dis Child* 66:1291-1295, 1991.
70. CURHAN GC, CHERTOW GM, WILLETT WC, SPIEGELMAN D, COLDITZ GA, MANSON JE, SPEIZER FE, STAMPFER MJ: Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation* 94:1310-1315, 1996.
71. YAMAMOTO-KIMURA L, FAJARDO-GUTIERREZ A, MENDEZ-VARGAS R, CHAVEZ-MEJIA MT, ALBA-LEONEL A, GUEMEZ-SANDOVAL JC: The prevalence of elevated arterial pressure and risk factors in adolescents in the Federal District of Mexico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 49:342-350, 1992.

72. KOCH VH, COLLI A, SAITO MI, RUFFO P, CARDOSO R, IGNES E, OKAY Y, MION JR D: Monitorização ambulatorial de pressão arterial em adolescentes normais. *Arq Bras Cardiol* 69:41-46, 1997.
73. GIBSON RS: Food consumption of individuals, in: *Principles of Nutritional Assessment* edited by Gibson RS, Oxford, University Press 1990, pp 37-41.
74. United States. Department of Agriculture. Human Nutrition Information Center: *Composition of Foods- Raw Processed Prepared*. Agriculture Handbook 8:116, 1976-1986.
75. National Research Council – Recommended Dietary Allowances, 10th ed, Washington, National Academy Press, 1989.
76. GIBSON RS: Validity in dietary assessment, in: *Principles of Nutritional Assessment*, edited by Gibson RS, Oxford, Oxford University Press, 1990, pp 118-135.
77. GIBSON RS: Evaluation of nutrient intake, in: *Principles of Nutritional Assessment*, edited by Gibson RS, Oxford, Oxford University Press, 1990, pp138-154.
78. ASHWORTH A: Energy balance and growth, experience in treating children with malnutrition. *Kidney Int* 14:301-305, 1978.
79. MARCHINI JS, RODRIGUES MM, CUNHA SF, FAUSTO MA, VANNUCCHI H, de OLIVEIRA JE: Cálculo das recomendações de ingestão protéica: aplicação a pré-escolar escolar e adulto utilizando alimentos brasileiros. *Rev Saúde Pública* 28:146-152, 1994.
80. MARTINS IS, MAZZILLI RN, ALONSO NIETO R, ALVARES ED, OSHIRO R, MARUCCI M de F, CASAJUS MI: Hábitos alimentares aterogênicos de grupos populacionais em área metropolitana da região sudeste do Brasil. *Rev Saúde Pública* 28:349-356, 1994.
81. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service National Institute of Health p.119 1991. (NIH Publication n° 91-2732).
82. HAGIHARA M, TOGARI A, MATSUMOTO S, NAGATSU T: Dietary calcium deprivation increased the levels of plasma catecholamines and catecholamine-synthesizing enzymes of adrenal glands in rats. *Biochem Pharmacol* 39(7):1229-1231, 1990.
83. BAKSI SN, HUGHES MJ: Alteration of adrenal catecholamine levels in the rat after dietary calcium and vitamin D deficiencies. *J Auton Nerv Syst* 11:393-396, 1984.
84. OPARIL S, CHEN YF, JIN HK, YANG RH, WYSS JM: Dietary calcium prevents NaCl-sensitive hypertension in spontaneously hypertensive rats via sympatholytic and renal effects. *Am J Clin Nutr* 54(Suppl):227S-236S, 1991.
85. PORSTI I, MAKYNEN H: Dietary calcium intake: effects on central blood pressure control. *Semin Nephrol* 15:550-563,1995.
86. ROUSE D, SUKI WN: Renal control of extracellular calcium. *Kidney Int* 38:700-708, 1990.
87. KATHOLI RE: Renal nerves in the pathogenesis of hypertension in experimental animals and humans. *Am J Physiol* 245:F1-F14, 1983.
88. MATKOVIC V, ILICH JZ, ANDON MB, HSIEH LC, TZAGOURNIS MA, LAGGER BJ, GOEL PK: Urinary calcium sodium and bone mass of young females. *Am J Clin Nutr* 62:417-425, 1995.
89. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *JAMA* 272:1942-1948, 1994.
90. De ANGELIS RC, OROZCO GA, CAMPOS JV: Bio-utilization of protein, calcium and zinc from diets based on rice and beans in human beings. *Arq Gastroenterol* 26:50-54, 1989.
91. PRINEAS RJ, GOMEZ-MARIN O, SINAIKO AR: Electrolytes and blood pressure levels in childhood hypertension: measurement and change. *Clin Exp Theory Pract* A 8:583-604, 1986.
92. SINAIKO AR, GOMEZ-MARIN O, PRINEAS RJ: Effect of low sodium diet or potassium supplementation on adolescent blood pressure. *Hypertension* 21:989-994, 1993.
93. MONTEIRO CA, MONDINI L, de SOUZA AL, POPKIN BM: The nutrition transition in Brazil. *Eur J Clin Nutr* 49:105-113, 1995.

O PROCESSO DE ENSINO E APRENDIZAGEM DE NEFROLOGIA NO CURSO DE GRADUAÇÃO

Maurício Braz Zanolli

“Creio que a educação libertadora implica na iluminação da realidade, mas os iluminadores são os dois agentes do processo, os educadores e os educandos juntos”

Paulo Freire¹



INTRODUÇÃO E HISTÓRICO

A maioria dos currículos das escolas médicas no Brasil segue o modelo sugerido no Relatório Flexner, publicado em 1910², no qual se fazia uma clara divisão entre disciplinas básicas, pré-clínicas e clínicas. Isto levou a uma pulverização das clínicas gerais e ao surgimento das diversas especialidades clínicas, entre elas a nefrologia. No Brasil os primeiros ensinamentos de nefrologia se iniciaram acoplados à Clínica Médica na Universidade de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, Universidades Federal e Estadual do Rio de Janeiro e nas Universidades Federais do Rio Grande do Sul, Paraná, Pernambuco e Bahia³.

Em 1951, na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, quando os Professores Antonio Barros de Ullhôa Cintra e Luiz Venere Décourt assumiram as cátedras 1^a e da 2^a Clínica Médica, respectivamente, dividiram entre si as diferentes especialidades clínicas. A nefrologia coube à 1^a Clínica Médica e seus primeiros ensinamentos, no curso de graduação, estiveram a cargo dos Professores Emílio Mattar e Sylvio Soares de Almeida que, em 1952, ministraram o primeiro curso contínuo de nefrologia da FMUSP para alunos do quinto ano médico. Segundo o Professor Jenner Cruz⁴, este foi um curso bastante extenso, abrangendo toda a nefrologia desde noções de ciências básicas, manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico e acidobásico, até as doenças mais complexas que acometiam o rim, incluindo aspectos históricos de classificação e pesquisa das nefropatias. Este primeiro curso foi compilado em

uma monografia editada pelo Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Porém, em 1952, outro grupo de nefrologia foi criado na 3^a Clínica Médica, dando aulas, em 1952 e 1953, sob a chefia do Professor José Barros Magaldi, que já dera em 1942, 1945 e 1949 aulas de nefrologia para o curso de graduação. Com a extinção de 3^a CM em 1954, esse grupo passou para a 2^a CM, Serviço do Professor Décourt, sendo muito ativo profissionalmente, mas sem responsabilidade didática. Em 1970, os dois grupos foram fundidos na 1^a CM sob a chefia do Professor Magaldi, mais titulado que o Professor Soares de Almeida, que chefiava a nefrologia na 1^a CM. O Professor Magaldi, em julho de 1977, foi concursado como o primeiro Professor Titular de Nefrologia da FMUSP (o primeiro professor titular de nefrologia do Brasil foi o Professor Oswaldo Luiz Ramos, da Escola Paulista de Medicina, em 1970)⁴⁻⁷.

Após a morte do Professor Magaldi, a chefia da disciplina de Nefrologia passou a ser ocupada pelo Professor Marcelo Marcondes Machado, que se tornou Professor Titular de Nefrologia da FMUSP em novembro de 1985 e ocupa a chefia da disciplina até o momento. Na área da nefrologia clínica tivemos ainda a importante participação dos Professores Jenner e Helga Maria Mazzarolo Cruz, Israel Nussenzeig, Hélio Bernardes Silva, Emil Sabbaga (especialmente em transplantes renais) e muitos outros. No ensino e pesquisa da fisiopatologia renal, destacamos a presença marcante do Professor Antonino Santos Rocha, precocemente falecido, e atualmente dos Professores

Antônio Carlos Seguro e Roberto Zatz, que têm colaborado muito no ensino teórico e prático da nefrologia para os estudantes de graduação. Finalmente, gostaríamos de citar o papel do Professor Gerard Malnic, internacionalmente reconhecido por seus trabalhos em fisiologia renal e também pela sua participação no ensino da fisiologia renal aos estudantes da graduação e da pós-graduação. Na Nefrologia da Faculdade de Medicina da USP foram formados inúmeros nefrologistas, que hoje são responsáveis pela disciplina de Nefrologia em diversas Faculdades de Medicina do Brasil.

A disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal do Estado de São Paulo nasceu em 1955 com o nome de Seção de Metabolismo e Nutrição e era formada, entre outros, pelos Professores Oswaldo Luiz Ramos, Horácio Ajzen e Magid Iunes. Os objetivos iniciais deste grupo eram de estudar, pesquisar e ensinar os problemas renais e endocrinológicos (por exemplo, diabetes e hipertireoidismo), hipertensão arterial e os distúrbios hidroeletrolíticos e acidobásicos, além de atender pacientes ambulatoriais e internados com estas patologias. Esta disciplina cresceu tanto, que hoje conta com um hospital especializado em tratamento, diagnóstico e prevenção dos problemas renais e hipertensão arterial⁸. A Nefrologia da UNIFESP é hoje um grande centro de ensino de graduação e pós-graduação em nefrologia, contando com um grande número de professores e pesquisadores nas diversas áreas da nefrologia e da hipertensão arterial, como os Professores Sérgio Antonio Draibe, Sérgio Reynaldo Stella, Nestor Schor, Artur Beltrame Ribeiro, José Osmar Medina Pestana, entre tantos outros de renome internacional. A criação da Fundação Oswaldo Ramos e do Hospital do Rim e Hipertensão vai certamente beneficiar em muito os estudantes do curso médico, principalmente aqueles que tiverem interesse especial pela nefrologia. A Escola Paulista de Medicina formou muitos nefrologistas que foram responsáveis pela criação de novas disciplinas de Nefrologia em muitas escolas médicas do Brasil.

A implementação do Serviço de Nefrologia na Universidade Federal do Paraná aconteceu por volta de 1963, com o retorno do Professor Adyr Soares Mulinari dos Estados Unidos, onde esteve no serviço do Professor Belding H. Scribner. Juntamente com o Professor Lisandro Santos Lima, na ocasião chefe do Departamento de Clínica Médica, foi iniciado um programa que inicialmente se dedicava mais ao ensino e manuseio dos distúrbios hidroeletrolíticos e acidobásicos. Ainda em 1963, foram iniciadas as atividades de ensino para o curso de graduação, contando inclusive com

um ambulatório de nefropatias. Em 1964, foi criada, junto à Clínica Cirúrgica, uma enfermaria com cinco leitos para o manuseio dos distúrbios hidroeletrolíticos e acidobásicos principalmente nos pós-operatórios. Em 1974, foi criado o Centro de Pesquisas Nefrológicas para o estudo e ensino de Nefrologia e Hipertensão Arterial. O serviço conta hoje com a participação, entre outros, dos Professores Augusto Laffitte, José Gastão Rocha de Carvalho, Sérgio Marks e Rogério Mulinari. Do serviço do Professor Mulinari também saíram vários nefrologistas que implementaram serviços de nefrologia em diversas Faculdades de Medicina do país, como por exemplo, os Professores Altair Jacob Mocelin, Pedro Alejandro Gordan e Anuar Michel Matnei, na Universidade Estadual de Londrina; Miguel Carlos Riella, nas Universidades Católica e Evangélica de Curitiba; José Cícero Guilhaen, na Faculdade de Medicina de Marília, e Humberto Rebello Narciso, na Faculdade de Medicina de Blumenau.

No início dos anos 60, impulsionadas pela criação da Sociedade Brasileira de Nefrologia, a maioria das faculdades de medicina do Brasil implementou a Nefrologia como disciplina e a história certamente foi semelhante à das universidades citadas.

MODELO PEDAGÓGICO TRADICIONAL

O modelo curricular utilizado na maioria das escolas foi baseado no modelo americano e, em alguns casos, sem as adaptações necessárias para as grandes diferenças existentes entre os dois sistemas de saúde, brasileiro e americano, bem como para as diferenças de incidência das diversas patologias. Este modelo trouxe alguns problemas, como a fragmentação do ensino, onde cada disciplina elaborava seu curso independente das outras. Isto levou a uma ausência de visão global do homem e também a uma disputa pela maior importância que cada uma das disciplinas deveria, segundo as chefias, ter sobre as outras, gerando um verdadeiro geocentrismo pedagógico. Permitiu-se também uma liberdade exagerada às disciplinas no estabelecimento do conteúdo programático, ministrado de maneira desintegrada com repetição de temas e inadequado aos objetivos gerais do curso médico. Isto resultou em uma carga teórica exagerada, com cada disciplina objetivando formar um especialista em sua área. Os currículos de nefrologia propostos na maioria das escolas eram extremamente extensos, com temas não adaptados às patologias mais relevantes e sem adequação às necessidades para se formar um médico generalista ou especialista com cultura médica geral, o que, consoante nossa concepção, deve ser o objetivo final de uma escola de medicina.

I FÓRUM DE ENSINO EM NEFROLOGIA

A Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) consciente dos problemas do ensino da nefrologia e, num gesto pioneiro entre as sociedades de especialidades, realizou, em 17 e 18 de agosto de 1990, o I Fórum de Ensino em Nefrologia. Reunidos em São Paulo durante dois dias, representantes de um grande número de escolas médicas do país discutiram sobre o ensino da nefrologia nos três módulos: graduação, residência e pós-graduação. As principais conclusões para o módulo de graduação foram as seguintes⁹:

DO ENSINO BÁSICO

- Deverá ser ministrado por profissionais treinados nas áreas específicas.
- Deverá ser integrado com o clínico através da fisiopatologia.
- Deverá ser estimulada a troca de participação de professores de áreas básicas e de nefrologistas entre os cursos básico e clínico.
- Deverá conter bases de biologia molecular.

DA QUALIFICAÇÃO DOS DOCENTES

- A formação deverá ser feita nos cursos de pós-graduação.
- Os docentes devem ser selecionados por sua capacidade de pesquisa.
- Nos cursos de pós-graduação deverão ser enfatizados os métodos de aprendizado (pedagogia e didática), primordialmente nos aspectos práticos.
- A pós-graduação deverá ser estimulada para os docentes que não a possuem.
- Para os docentes sem possibilidades de cursar a pós-graduação, deverão ser oferecidos, pela SBN, programas de aprimoramento.

DO ENSINO CLÍNICO

- A temática mínima deverá ser composta por: glomerulopatias, hipertensão arterial sistêmica, nefrites tubulointersticiais, infecção urinária, insuficiência renal, distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos e métodos diagnósticos em nefrologia.
- A leitura de livro-texto deverá ser adotada e estimulada e foi sugerido que a SBN deverá se encarregar de editar um livro com os temas mínimos sugeridos.
- O ensino da nefrologia deverá ser inserido no programa de clínica médica, integrado a outras disciplinas, ministrado preferencialmente por nefrologistas, e deverá visar à formação do clínico geral.

- Os temas hipertensão arterial sistêmica e distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos deverão ser encargo da nefrologia e não de outras disciplinas.

DO ENSINO PRÁTICO

- Os estudantes, ao se graduarem, deverão estar aptos para realizar: pesquisa de glicosúria e proteinúria, análise do sedimento urinário, além de técnicas de coleta de "clearance" e urina para cultura.
- O estudante deverá ser exposto à técnica de diálise peritoneal.
- O estudante deverá saber tratar em nível primário: hipertensão arterial, infecção urinária e alterações do equilíbrio hidroeletrólítico e acidobásico e também saber evitar as principais causas de iatrogenia em nefrologia.
- O estágio de nefrologia não será obrigatório durante o internato.

"CÂMARA CURRICULAR DA SBN"

- Optou-se por atribuir ao Departamento de Ensino da SBN a função de colaborar com a orientação, produção de textos, aferição de cursos e formação de docentes, ao invés de se criar uma "Câmara Curricular".

A realização deste Fórum foi de extrema importância para o ensino da nefrologia no Brasil e a análise de suas conclusões mostra que a SBN, já em 1990, propunha um modelo de currículo nuclear e eletivo, como o que foi implantado na Faculdade de Medicina de Marília em 1996, na UNIFESP, em 1997, e que está sendo implantado na FMUSP. Uma seleção dos principais temas nefrológicos de importância para a formação do clínico geral foi sugerida e a oportunidade de realização de estágios optativos (eletivos) é oferecida para aqueles estudantes interessados em aprofundar seus conhecimentos em nefrologia. Este modelo de currículo nuclear já foi e está sendo implantado integralmente em diversas escolas de todo o mundo, principalmente no Reino Unido, e tem se mostrado eficiente na formação de médicos, principalmente generalistas¹⁰⁻¹¹. Existe necessidade de uma programação no currículo das escolas médicas que propicie ao estudante conhecimentos relevantes sobre as doenças mais prevalentes, com as quais vai deparar-se na sua vida profissional, além de permitir, através dos cursos eletivos, que possa desenvolver-se em áreas de seu interesse pessoal. Desta maneira, ele poderá influenciar na sua própria formação médica, através do desen-

volvimento do seu currículo oculto durante estes eletivos. Isto torna o currículo mais atrativo para os estudantes e mais objetivo para sua formação, pois somente serão aprendidos temas de interesse para a prática profissional de um médico generalista e o estudante poderá aproveitar o tempo restante com atividades de aprendizagem de seu interesse pessoal.

No processo de ensino e aprendizagem é muito importante determinarmos não somente “o que” estudar mas também “como”, “quando” e “para que” estudar. Este I Fórum de Ensino em nefrologia nos mostrou não somente o que estudar através da temática mínima, mas também de diversas sugestões sobre como estudar nefrologia no curso de graduação. Foi concluído que o estudo da nefrologia deverá ser feito de uma maneira integrada, principalmente com as disciplinas básicas, através da Fisiopatologia, e com as outras disciplinas, através da Clínica Médica.

Do ponto de vista da qualificação dos docentes, é muito importante a orientação para a formação em cursos de pós-graduação e principalmente a ênfase dada aos métodos de aprendizado, os quais são de extrema importância na formação do docente, e, na maioria das vezes, são colocados em segundo plano por grande parte dos cursos de pós-graduação. A sugestão de que os docentes devam ser selecionados por sua capacidade de pesquisa não é adequada para todas as Faculdades de Medicina do Brasil, pois nem todas têm programas de pesquisa em graus avançados. No processo de ensino e aprendizagem durante o curso de graduação, o domínio dos conteúdos da nefrologia e dos métodos de aprendizado pelo docente é mais importante do que sua capacidade de pesquisa, a qual é de maior importância na residência e na pós-graduação.

II FÓRUM DE ENSINO EM NEFROLOGIA

Decorridos sete anos deste profícuo primeiro Fórum, a SBN novamente convocou os interessados no ensino da Nefrologia para participarem do II Fórum de Ensino de nefrologia realizado na cidade do Guarujá (SP), precedendo o Congresso Paulista de Nefrologia de 1997. No módulo de graduação, estiveram presentes representantes de 15 Faculdades de Medicina das diversas regiões do Brasil, com predomínio das públicas.

Na primeira fase do II Fórum fez-se uma avaliação da situação do ensino da nefrologia nas escolas ali representadas. Constatou-se que a maioria das faculdades segue, de alguma forma, as sugestões feitas pelo I Fórum, principalmente no que tange ao conteúdo programático, embora

em algumas faculdades este ainda fosse um pouco específico demais para estudantes de graduação. Com relação à forma de ensino, na maioria das faculdades de medicina, a nefrologia está integrada principalmente com as outras disciplinas da Clínica Médica e, em algumas escolas, como a Faculdade de Medicina da UNESP de Botucatu, esta integração se inicia no primeiro ano, com as disciplinas básicas (por exemplo, biofísica). Na FMUSP, existe uma forte integração com a fisiologia através do Professor Gerhard Malnic e com a fisiopatologia, onde o Professor Roberto Zatz tem utilizado programas de computadores para a realização de exercícios de simulação de situações fisiológicas e clínicas. Na maioria das escolas, foi também observado um grande número de atividades teórico-práticas, principalmente com discussões de casos clínicos. Algumas faculdades têm estágio obrigatório na Nefrologia durante o internato, porém nunca excedendo duas semanas de duração. As avaliações são basicamente de conhecimentos teóricos, realizadas de diversas maneiras, com predomínio de questões dissertativas curtas sobre casos clínicos. A Faculdade de Medicina da USP – Ribeirão Preto tem utilizado avaliação de habilidades clínicas através do OSCE (Exame Clínico Objetivo Estruturado). Na Faculdade de Medicina de Marília, está sendo utilizada a metodologia do ABP (Aprendizagem Baseada em Problemas), que será discutida no final deste capítulo.

As principais sugestões contidas no relatório final do módulo de graduação do II Fórum de Ensino em Nefrologia¹² são as seguintes:

ENSINO BÁSICO DA NEFROLOGIA

Características gerais

- Evitar aulas expositivas, dando preferência para seminários, discussão de casos padrão e atividades teórico-práticas em enfermaria e ambulatório.
- Estimular a auto-aprendizagem (aprender a aprender) e o raciocínio crítico.
- Estimular o uso dos diversos recursos educacionais: livro-texto, periódicos, biblioteca, bases de dados (Medline, Lilacs, internet etc.).
- Integrar a Nefrologia de maneira multidisciplinar e multiprofissional.
- Enfatizar o ensino de habilidades e atitudes, além de conhecimentos.
- Enfocar não só aspectos biológicos, mas também psicológicos e sociais.
- Privilegiar o ensino de problemas comuns e situações críticas.

- Utilizar os recursos da medicina baseada em evidências.
- Estimular a iniciação em nefrologia através de eletivos/optativos e programas de iniciação científica durante o curso de graduação.

EXAME DE ESTADO EM NEFROLOGIA

- A avaliação do ensino/aprendizagem em nefrologia deverá ser realizada através da CINAEM (Comissão Interinstitucional Nacional de Avaliação do Ensino Médico), a qual deverá ser municiada, pela SBN, de questões abordando a temática mínima sugerida. A CINAEM deverá dar retorno sobre os resultados.

Finalidades – ao final do curso o estudante deve ser capaz de:

- Entender a fisiopatologia, diagnosticar e conduzir inicial e emergencialmente as principais síndromes nefrológicas, incluindo hipertensão arterial, como também saber evitar iatrogenias.
- Ter conhecimento mínimo nas áreas básicas, incluindo fisiopatologia e biologia molecular e celular.
- Conhecer as principais manifestações das doenças renais (hematúria, proteinúria, oligúria, edema e hipertensão arterial) do ponto de vista fisiopatológico, história e exame físico, além da propedêutica armada mínima (urina tipo I, função renal e ultra-sonografia).

QUALIFICAÇÃO DOS DOCENTES

- A formação dos docentes deverá ser feita nos cursos de pós-graduação, os quais deverão ser estimulados e ter como objetivo mínimo o doutorado.
- O acesso aos cursos de pós-graduação deve ser facilitado com, por exemplo, mestrado interinstitucional.
- Os cursos de pós-graduação devem enfatizar os métodos didáticos/pedagógicos específicos de educação para profissionais de saúde.
- Os docentes sem possibilidade de cursar a pós-graduação deverão ter acesso a programas que aprimorem o seu conhecimento. A SBN tem obrigação de oferecer cursos de reciclagem, de atualização e estágios.
- Os docentes devem ser estimulados para a pesquisa.
- A SBN deve promover encontros paralelos sobre ensino em nefrologia, pelo menos durante todos os seus principais eventos.

Avaliação

- Deve ser realizada não só de conhecimentos, como também de habilidades e atitudes sempre baseada em objetivos bem definidos.

DO ENSINO CLÍNICO

- A temática mínima deve ser: hipertensão arterial sistêmica, glomerulopatias, nefrites tubulointersticiais, litíase renal, infecção urinária, insuficiência renal, distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos e métodos diagnósticos em nefrologia.
- Deve ser inserido e integrado no programa de Clínica Médica.

DO ENSINO PRÁTICO

- Os procedimentos nefrológicos que o estudante deve estar apto a realizar, ao se graduar, são: pesquisa de glicosúria, proteinúria e análise do sedimento urinário, bem como técnicas de coleta de “clearance” e urocultura.
- O estudante deve ser exposto a técnicas de substituição da função renal, incluindo transplante renal, com ênfase para captação de órgãos.
- Não é obrigatório o estágio de nefrologia durante o internato, porém deve ser oferecido na forma de estágio optativo/eletivo por um período mínimo de três semanas.

As conclusões deste II Fórum de Ensino de Nefrologia estão compatíveis com o que se deseja para uma educação moderna adequada às necessidades atuais e futuras do mercado de trabalho médico¹³. Este profissional deverá estar apto para a aprendizagem durante toda a vida, saber trabalhar em equipe multiprofissional, ter raciocínio crítico para resolver problemas utilizando a medicina baseada em evidências e ter uma visão holística do homem. Ele deverá ver o paciente não como uma doença, mas sim como um indivíduo com um problema de saúde, que também tem uma família, um trabalho e que vive em sociedade com problemas sociais, psicológicos e financeiros, os quais influenciam seu estado de saúde.

O conteúdo mínimo foi basicamente mantido em relação ao I Fórum, porém houve um grande avanço no processo de ensino e aprendizagem da nefrologia no curso de graduação, ressaltando a importância da auto-aprendizagem, que permitirá ao futuro profissional poder aprender durante toda a sua vida. É muita pretensão de nossa parte imaginarmos que o estudante vai aprender tudo que necessitará de nefrologia em sua vida profissional no curto espaço de tempo que passa na faculdade.

Foram incluídas também sugestões para a avaliação, com ênfase para habilidades e atitudes, que normalmente não são avaliadas. Com relação à qualificação dos docentes, sugeriu-se que o acesso aos programas de pós-graduação deve ser facilitado, pois, na maioria das vezes, os docentes não possuem pós-graduação devido às dificuldades que enfrentam para poder cursá-la. Em relação a isto, a sugestão recente do Ministério da Educação para a realização de cursos de pós-graduação à distância poderá facilitar bastante o acesso destes docentes. A SBN deve estimular o estudo pelas universidades da viabilidade da criação de cursos de pós-graduação em nefrologia à distância.

É muito importante também a SBN apoiar e participar de iniciativas como da CINAEM para avaliação dos cursos médicos. A realização de eventos para discussão do ensino em nefrologia durante os principais eventos da SBN permitirá uma constante troca de experiências entre as escolas de medicina e também a atualização dos docentes em novas metodologias pedagógicas para o processo de ensino e aprendizagem da nefrologia.

EDUCAÇÃO MÉDICA MODERNA E OS AVANÇOS NO ENSINO DA NEFROLOGIA DURANTE O CURSO DE GRADUAÇÃO

As principais características da educação médica moderna, de acordo com o Professor José Venturilli¹³, da McMaster University em Hamilton, no Canadá, são:

- Educação centrada no estudante.
- Educação integrada e integradora.
- Aprendizagem baseada em problemas.
- Relevância para os problemas prioritários.
- Avaliação mais formativa do que somativa.
- Presença de espaços para o desenvolvimento de estágios eletivos.
- Ênfase igual para conhecimentos, habilidades e atitudes.
- Seleção de conhecimentos essenciais.
- Estímulo para a formação dos docentes além de suas especialidades, principalmente em metodologias de educação médica.
- Aproximação e favorecimento de uma boa relação entre docentes e estudantes.
- Permissão ao estudante para desenvolvimento de capacidade de análise e de avaliação crítica.
- Uso de pequenos grupos de estudantes com docentes facilitadores.

Estas características estão presentes na metodologia da Aprendizagem Baseada em Problemas (ABP ou PBL do inglês "Problem Based Learning"), inicialmente desenvolvida na Universida-

de McMaster do Canadá no final da década de 60 e depois na Universidade de Maastricht na Holanda no início da década de 70. O sucesso desta metodologia fez com que ela se espalhasse por diversas Universidades do Mundo, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, como por exemplo: Harvard e New Mexico nos Estados Unidos, New Castle na Austrália, Ismailia no Egito etc. Como demonstrado por diversos estudos¹⁴⁻¹⁹, os estudantes preparados em um currículo em ABP desenvolvem-se melhor em áreas como habilidades psicossociais e interpessoais, aprendizagem permanente, satisfação profissional, raciocínio clínico crítico, desenvolvimento cognitivo e habilidade de trabalhar em grupos e com a comunidade. Existe também uma tendência maior destes estudantes de se tornarem médicos generalistas.

A necessidade de mudanças no ensino das escolas de medicina do Brasil ficou patente após o relatório da CINAEM de 1997, o qual demonstrou que a qualidade dos médicos formados em nossas escolas, na maioria das vezes, deixa muito a desejar.

No Estado de São Paulo, com o apoio do CEMESP (Centro de Desenvolvimento de Educação Médica) da FMUSP e do CEMESP (Colegiado das Escolas Médicas do Estado de São Paulo), ambos sob a direção do Prof. Dr. Eduardo Marcondes, têm sido realizados diversos esforços na tentativa de melhoria do ensino médico nas escolas paulistas. Alguns resultados já começam a aparecer, como por exemplo a implementação de Currículo Nuclear com conteúdos eletivos nas faculdades de medicina da UNIFESP, a partir de 1997, e da USP, em 1998, a implementação parcial da Aprendizagem Baseada em Problemas em algumas disciplinas nas Faculdades de Medicina da UNIFESP, da UNESP-Botucatu, da UNICAMP e São Francisco, em Bragança Paulista, além da implementação plena na Faculdade de Medicina de Marília desde o início de 1997. Está programada também a realização do I Congresso Paulista de Ensino Médico em 1998, na Escola Paulista de Medicina.

Nas faculdades de medicina onde existem Projetos UNI (Uma Nova Iniciativa na Educação dos Profissionais de Saúde) da Fundação W.K. Kellogg (Botucatu, Brasília, Londrina, Marília, Natal e Salvador) tem sido possível avançar com uma velocidade maior. Além de Marília e de Botucatu, que já implementaram ABP total e parcial, respectivamente, o Curso de Medicina da Universidade Estadual de Londrina (UEL) está implementando integralmente esta metodologia para o primeiro ano do curso médico de 1998. Os demais cursos do Setor de Ciências da Saúde da UEL também estão com projetos para implementação do ABP total ou parcialmente nos próximos anos.

O PROCESSO DE ENSINO APRENDIZAGEM DA NEFROLOGIA NO PROGRAMA DE ABP DA FACULDADE DE MEDICINA DE MARÍLIA

A metodologia do ABP foi implementada na Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) com apoio financeiro do Projeto UNI da Fundação W.K. Kellogg e apoio logístico dos Professores Luís Alberto Branda e José Venturelli da Universidade McMaster do Canadá e também do Professor Harmen A. Tiddens, ex-diretor da Universidade de Maastricht da Holanda.

Uma semana padrão dos estudantes do primeiro ano da FAMEMA é mostrada no quadro 52.1.

As sessões de tutoria têm duração média de três horas cada uma e são realizadas em 10 grupos de oito alunos com um tutor e um co-tutor em cada grupo. Para as sessões de laboratórios, são utilizados, além dos laboratórios das cadeiras básicas, os de integração morfofuncional, de informática, de habilidades clínicas e também a biblioteca. Nas atividades de interação comunitária, os estudantes trabalham em grupos juntamente com os estudantes de enfermagem e têm por fi-

nalidade iniciar um contato precoce e progressivo com a comunidade, possibilitando ao estudante uma melhor compreensão do sistema de saúde e das necessidades da comunidade. Os espaços reservados para conferências são ocupados também por mesas redondas e têm por finalidade introduzir ou complementar alguns assuntos por especialistas na área e também propiciar ao estudante diferentes visões de determinados assuntos de saúde (dos usuários, da sociedade, da indústria, do governo etc.)²⁰.

A grade curricular proposta para os seis anos do curso médico da FAMEMA está demonstrada no quadro 52.2²¹.

Nestas unidades de seis semanas (exceto a primeira e as do internato), os assuntos são abordados de maneira integrada entre as diversas disciplinas, com um grau de complexidade progressiva e sempre considerando os eixos biológico, psicológico e populacional. A lógica de construção desta seqüência é inicialmente uma introdução ao método e conceitos básicos em medicina, uma visão dos principais sistemas do organismo e dos ciclos de vida. Seguem-se apresentações clínicas de relevância na prática médica de acordo com as necessidades da população. A partir do

Quadro 52.1

	Segunda-feira	Terça-feira	Quarta-feira	Quinta-feira	Sexta-feira
Manhã	Sessão de tutoria	-	-	Sessão de tutoria	Conferências
Tarde	-	Laboratórios	Interação comunitária	-	-

Quadro 52.2

1ª Série	Introdução ao Estudo da Medicina		Ataque e defesa: infecção inflamação	Crescimento celular	Locomoção	Sistema nervoso	Pele e tecidos moles
	Interação comunitária						
2ª Série	Sistema cardiovascular	Sistema respiratório	Sistema urinário	Sistema hematológico	Sistema gastrointestinal	Sistema endócrino	Eletivo
	Interação comunitária						
3ª Série	Cérebro e comportamento	Reprodução e sexualidade	Nascimento, crescimento e diferenciação	Envelhecimento	Dor, incapacidade e reabilitação	Apresentação clínica 1	Eletivo
	Interação comunitária						
4ª Série	Apresentação clínica 2	Apresentação clínica 3	Apresentação clínica 4	Apresentação clínica 5	Apresentação clínica 6	Pesquisa clínica e prática baseada em evidências	Eletivo
	Interação Comunitária						
5ª Série	Saúde do adulto I			Saúde materno-infantil I			Eletivo
6ª Série	Saúde do adulto II		Saúde materno-infantil II		Emergência e trauma		Eletivo

segundo ano, os estudantes freqüentarão uma unidade eletiva escolhida de acordo com as preferências deles sob supervisão de seu docente orientador (cada estudante tem um).

A aprendizagem da nefrologia se dá principalmente na Unidade do Sistema Urinário, porém já na Unidade de Ataque e Defesa é abordada a manutenção da homeostase interna com os mecanismos de regulação acidobásico e hidroeletrólítico. Além disto, a nefrologia tem participação na maioria das unidades de Apresentações Clínicas e também no internato. A seguir mostraremos resumidamente como está construída a Unidade de Sistema Urinário²².

OBJETIVO GERAL

Ao final desta unidade, espera-se que o estudante seja capaz de: a) descrever a estrutura e o funcionamento do sistema urinário, sua importância na manutenção da homeostase interna e como ela pode ser influenciada por fatores externos; b) reconhecer, do ponto de vista clínico e de exames complementares, as principais alterações do sistema urinário, seus princípios básicos de terapêutica e suas implicações psíquicas e sociais para o paciente, sua família e a sociedade; c) compreender os mecanismos de prevenção das principais alterações do sistema urinário e como eles são influenciados por fatores socioeconômicos e psicológicos; d) compreender o papel do médico no manuseio das alterações do sistema urinário e de sua prevenção, do ponto de vista biológico, psicológico e socioeconômico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever a localização e as relações dos rins, ureteres, bexiga e uretra com órgãos circunjacentes, associando-os com estudos de imagem.
2. Descrever a origem embrionária do sistema urinário, reconhecendo a importância da detecção precoce das suas principais malformações congênitas.
3. Descrever a estrutura morfológica dos rins, ureteres, bexiga e uretra, correlacionando-a com a formação e eliminação de urina.
4. Caracterizar como a circulação sanguínea renal participa dos mecanismos de filtração glomerular, absorção e secreção tubular.
5. Descrever a inervação do sistema urinário e sua função na micção e na gênese da dor.
6. Caracterizar a regulação da taxa de filtração glomerular e sua relação com o mecanismo de auto-regulação do fluxo sanguíneo renal.

7. Reconhecer o papel do rim na manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e acidobásico.
8. Identificar e saber como prevenir as principais causas de diminuição e de ausência da função renal.
9. Caracterizar como os principais sintomas e sinais clínicos, bem como as alterações laboratoriais, de imagem e anatomopatológicas, expressam o grau de comprometimento das estruturas e funções envolvidas nas principais patologias do sistema urinário.
10. Realizar o exame de urina tipo I, identificando os elementos normais e anormais, e reconhecer sua importância na detecção e avaliação da doenças do sistema urinário.
11. Caracterizar o papel dos rins na produção, ativação, metabolização e excreção de hormônios.
12. Identificar o mecanismo renal de metabolização e eliminação de substâncias endógenas e exógenas, incluindo as nefrotóxicas.
13. Descrever os mecanismos renais de controle da pressão arterial e os efeitos da hipertensão arterial sobre o rim, reconhecendo a importância do controle da pressão arterial na prevenção das doenças renais.
14. Descrever o mecanismo de ação dos diuréticos, reconhecendo sua importância no controle hidroeletrólítico.
15. Reconhecer como cada paciente vivencia a doença do sistema urinário e as implicações que esta vivência traz para seu prognóstico, sua vida pessoal e familiar.
16. Reconhecer o papel do médico na relação com o paciente portador de doença do sistema urinário e com seus familiares.
17. Compreender as dimensões éticas, culturais e econômicas envolvidas na doação e transplante de órgãos.
18. Reconhecer a magnitude do problema da insuficiência renal crônica, analisando seus custos socioeconômicos e as fontes de financiamento envolvidas no tratamento.

Estes objetivos serão alcançados com a utilização de sete a oito problemas, que serão discutidos em 11 sessões de tutoria, aulas práticas de laboratório, conferências e atividades no laboratório de habilidades clínicas.

Os problemas são constituídos por casos clínicos simples, a partir dos quais os estudantes identificam objetivos de aprendizagem que deverão estar de acordo com os objetivos da unidade. Os casos clínicos dos problemas são:

1. Uma criança de um ano com infecção urinária de repetição e refluxo vésico-ureteral, cuja mãe não fez pré-natal.

2. Uma criança com glomerulonefrite difusa aguda pós-infecciosa.
3. Uma criança com síndrome nefrótica que evoluiu para insuficiência renal crônica e que não se adapta ao tratamento dialítico e não aceita transplante renal.
4. Uma gestante com quadro de infecção urinária e nefrolitíase.
5. Um paciente de 75 anos que, no pós-operatório, desenvolve insuficiência renal aguda e distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos em decorrência de iatrogenia.
6. Um paciente de 52 anos com hipertensão arterial e *Diabetes mellitus* não controlados e que desenvolve insuficiência renal crônica.
7. Um jovem de 30 anos que desenvolve insuficiência renal aguda após grande ingestão de bebida alcoólica e grande esforço físico sob alta temperatura.
8. Um trabalhador braçal de 48 anos, portador de nefrolitíase, após um dia de trabalho sob calor intenso, ingerindo pouco líquido.

As aulas práticas serão duas: uma de exame de urina e outra de "clearance" de creatinina.

As conferências serão em número de seis e abordarão:

1. Exames complementares na avaliação do trato urinário.
2. Mecanismos de agressão e lesão do trato urinário.
3. Biologia molecular e celular.
4. Hipertensão arterial sistêmica.
5. Assistência ao renal crônico.
6. Reposição parenteral.

No laboratório de habilidades clínicas, os estudantes receberão orientações sobre a prope-
dêutica do sistema urinário.

Mediante agendamento prévio, os estudantes poderão realizar consultorias com especialistas no assunto, como por exemplo nefrologistas, urologistas, psicólogos, psiquiatras, epidemiologistas, enfermeiras, fisioterapeutas, professores das disciplinas básicas etc., para ajudá-los a resolver questões em que apresentarem dúvidas. Poderão também, sempre que acharem necessário, fazer visitas aos diversos serviços hospitalares e ambulatoriais, Unidades Básicas de Saúde, Associações de Pacientes, Secretarias Estadual e Municipal de Saúde etc.

Com estas atividades, os estudantes poderão adquirir uma aprendizagem sobre o sistema urinário e as principais patologias que o afetam, de uma forma integrada e contextualizada com uma visão não só biológica, mas também psicológica e populacional.

A avaliação dos estudantes será sempre feita baseada na performance deles nas sessões de tu-

toria e em um Exercício de Aprendizagem Baseada em Problemas (discussão individual e escrita de um problema seguida de questões teóricas sobre o assunto levantado). Opcionalmente poderão ser utilizadas avaliações de conhecimentos através de testes de múltipla escolha ou questões escritas. A avaliação de habilidades e atitudes será feita também pelo laboratório de habilidades clínicas.

CONCLUSÕES

O processo de ensino e aprendizagem da nefrologia no curso de graduação médico tem evoluído muito desde sua implementação na década de 50. O papel da Sociedade Brasileira de Nefrologia tem sido extremamente importante nesta evolução, principalmente pela organização dos dois Fóruns de Ensino, dos quais nasceram sugestões muito úteis para as faculdades de medicina do Brasil no sentido de aprimorarem a aprendizagem da nefrologia. As sugestões do II Fórum estão compatíveis com os princípios da educação médica moderna voltados para a formação de profissionais adequados às necessidades da sociedade do próximo século. Buscando a melhoria da qualidade da educação médica no Brasil, diversas modificações estão sendo implantadas nas faculdades de medicina do Brasil e a nefrologia tem participado ativamente destas mudanças, como se pode observar nas experiências descritas neste capítulo. A realização mais freqüente de encontros para discussão do processo de ensino e aprendizagem em nefrologia certamente permitirá mantê-lo sempre atualizado e adequado às exigências da sociedade.

SUMÁRIO

Os primeiros ensinamentos de nefrologia no Brasil iniciaram-se na década de 50, acoplados à clínica médica, e aconteceram nas principais universidades federais, na Universidade de São Paulo e na Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Desde o início, sempre se deu muita ênfase para o equilíbrio acidobásico e hidroeletrólítico. O "modelo flexneriano" tem sido utilizado nas principais escolas médicas do Brasil com uma grande fragmentação do ensino, principalmente em decorrência da divisão estanque dos cursos em ciclos básicos, pré-clínicos e clínicos. Neste modelo, o ensino dos dois primeiros ciclos e principalmente do primeiro fica totalmente descontextualizado e o estudante não consegue enxergar a utilidade dos conceitos que está aprendendo e, quando necessita destes conceitos no ciclo clínico, já os esqueceu. Outro grande defeito do ensino médico tradicional é que ele é centrado no professor como o grande

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

detentor do conhecimento e que deve transmitir os conhecimentos através de aulas magistrais, onde algumas vezes sequer perguntas são admitidas, pois o saber do mestre jamais deve ser contestado. Ora, nós sabemos que o conhecimento não é transmissível através de palavras e diapositivos, mas sim algo que precisa ser aprendido e, para tal, necessita ser compreendido e estocado na nossa memória de uma maneira que possa ser facilmente reativado. A aprendizagem baseada principalmente em aulas magistrais, com transmissão de conhecimentos e motivada apenas extrinsecamente pela necessidade de tirar notas nas provas, leva tão-somente a uma memorização transitória do conhecimento.

Uma educação médica visando formar um profissional adequado às realidades do próximo milênio deve ser centrada no estudante; integrada e integradora; com uma seleção de conhecimentos essenciais e relevantes aliada à utilização de períodos eletivos; com ênfase igual para conhecimentos, habilidades e atitudes; preocupada mais com avaliação formativa do que somativa (punitiva); com docentes com formação pedagógica além das especialidades médicas; desenvolvida em pequenos grupos para facilitar a relação docente-estudante e, de preferência, baseada em problemas prioritários da comunidade. Com estes princípios, permitiremos que o estudante aprenda a aprender e, assim, que possa adquirir capacidade de aprender por toda a vida: condição essencial para que ele seja competitivo no mercado de trabalho, mantendo a qualificação profissional.

A SBN há tempo vem se preocupando com o ensino da nefrologia: preocupação esta traduzida pela realização de dois Fóruns de Ensino, sendo que, no segundo (Guarujá), houve uma grande preocupação não só com a seleção dos conhecimentos essenciais que devem ser aprendidos, mas também com a melhor maneira de abordá-los, além de sugestões para facilitar a formação de docentes. Neste Fórum, foi também possível constatar que algumas experiências inovadoras estão sendo desenvolvidas em algumas faculdades de medicina, visando tornar a aprendizagem da nefrologia mais interessante e mais prazerosa para os estudantes.

Esperamos que, com a realização de encontros paralelos sobre o processo de ensino e aprendizagem em nefrologia durante todos os grandes eventos promovidos pela SBN, possamos acompanhar as evoluções da educação médica e, acima de tudo, trocarmos experiências sobre o resultado das inovações que estão sendo implementadas em algumas escolas médicas brasileiras, como por exemplo o Currículo Nuclear na Unifesp e na FMUSP e a Aprendizagem Baseada em Problemas em Marília e Londrina, todas com participação ativa de nefrologistas.

1. FREIRE P: *Medo e Ousadia: O Cotidiano do Professor* (livro-diálogo com Ira Shor), São Paulo, Ed Paz e Terra, 1987, pp 64.
2. FLEXNER A: *Medical Education in the United States and Canada: a Report to the Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching*. New York, Carnegie Foundation, 1910.
3. ROCHA H: A nefrologia no Brasil: alguns aspectos de sua evolução histórica. *J Bras Nefrol* 15:107-125, 1993.
4. CRUZ J: Ensino da Nefrologia: As primeiras aulas de nefrologia na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, in *História da Nefrologia Brasileira*, editado por Mion Jr D, Romão Jr JE, São Paulo, Casa Editorial Ventura, 1996, pp 59-61.
5. NUSSENZVEIG I: Primórdios da nefrologia em São Paulo e da Sociedade Brasileira de Nefrologia, in: *História da Nefrologia Brasileira*, editado por Mion Jr D, Romão Jr JE, São Paulo, Casa Editorial Ventura, 1996, pp 29-30.
6. MAGALDI JB: Memorial para concurso de Professor Titular de Nefrologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1977.
7. RAMOS OL: Ponto de vista histórico: Presidentes da Sociedade Brasileira de Nefrologia – 1968 a 1970, in: *História da Nefrologia Brasileira*, editado por Mion Jr D, Romão Jr JE, São Paulo, Casa Editorial Ventura, 1996, pp 33-34.
8. RAMOS OL: *Hospital do Rim e Hipertensão*, São Paulo, Fundação Oswaldo Ramos, 1997, pp 1-33.
9. Sociedade Brasileira de Nefrologia: Fórum de Ensino em Nefrologia: Graduação, Residência e Pós-Graduação. *J Bras Nefrol* 12:107-109, 1990.
10. HARDEN RM, DAVIS M: The Core curriculum with options or special study modules. *Med Teach* 17: 125-148, 1995.
11. General Medical Council: *Tomorrow's Doctors: Recommendations on Undergraduate Medical Education*, London, Kiek & Read Limited, 1993.
12. Sociedade Brasileira de Nefrologia: II Fórum de Ensino em Nefrologia. *J Bras Nefrol* (in press).
13. VENTURELLI J: El consenso y las conclusiones básicas de la educación médica moderna, in: *Educación Médica: Nuevos Enfoques, Metas y Métodos*, Washington, Organización Panamericana de Saúde, pp 12-24, 1997. (Série Paltex Salud y Sociedad 200 n.5).
14. SCHMIDT HG, DAUPHINEE WD, PATEL VL: Comparing the effects of problem-based and conventional curricula in an international sample. *J Med Educ* 62:305-315, 1987.
15. FRIEDMAN CP, DE BLIEK R, GREER DS, MENNIN SP, NORMAN GR, SHEPS CG, SWANSON DB, WOODWARD CA: Charting the winds of change: evaluating innovative medical curricula. *Acad Med* 65: 8-14, 1990.
16. PATEL VL, GROEN GJ, NORMAN GR: Effects of conventional and problem-based medical curricula on problem solving. *Acad Med* 66:380-389, 1991.
17. BLUMBERG P, MICHAEL JA : Development of self-directed learning behaviors in a partially teacher-directed problem-based learning curriculum. *Teach Learn Med* 4:3-8, 1992.
18. DOLMANS D, SCHMIDT H: The Advantages of problem-based curricula. *Postgrad Med J* 72:535-538, 1996.
19. BARROWS HS, MYERS AC: Problem-based learning: a total approach to education in problem based learning: edited by Barrows HS, Kelson A (in press).
20. FAMEMA 2000: *Guia do Processo Ensino-Aprendizagem – “Aprender a Aprender”*, 2ª ed, editado por Komatsu RS, Zanolli MB, Lima VV, Brandia LA, Marília, Faculdade de Medicina de Marília, 1998.
21. FAMEMA 2000: *Manual FAMEMA*, 2ª ed, editado por Komatsu RS, Zanolli MB, Lima VV, Padilha RQ, Marília, Faculdade de Medicina de Marília, 1998.
22. FAMEMA 2000: *Unidade 9: Sistema Urinário*, editado por Zanolli MB, Marília, Faculdade de Medicina de Marília, 1998.

ÍNDICE REMISSIVO



- A**
- Aborto
 - e função renal, 162
 - e insuficiência renal aguda, 165
 - séptico, 164
 - exames laboratoriais, 180
 - Acetilcolina, 31
 - Ácido oxálico, 417
 - Acidose metabólica, 134
 - hiperclorêmica, 135
 - na IRA relacionada à gravidez, 177
 - na síndrome de Fanconi, 140
 - Acidose tubular renal distal com comprometimento tubular proximal, 145
 - Ácido úrico, 403
 - ACTH, 31
 - Addison, doença de, 23
 - AIDS e ITU, 424
 - Albuminúria, 137
 - Alça espessa ascendente de Henle, 20
 - Alcalose metabólica, 4
 - Aldosterona, 32
 - e hiperpotassemia, 7
 - Alport, síndrome de, 379
 - Ambiente perinatal, 67
 - Aminoglicosídeos, 192
 - Anfotericina B em terapêutica antifúngica em transplante renal, 317
 - Angiíte, cutaneous leukocytoclastic, 100
 - Angiografia em cistos renais simples, 433
 - Angiotensina, 31
 - Angiotensina I, 34
 - Anion gap, 135
 - Antagonistas dos receptores de adenosina, 396
 - Anticoagulante lúpico, 94
 - Anticorpo anticardiolipina, 94
 - Anticorpo antifosfolípide
 - detecção, 94
 - espectro dos, 93
 - Anticorpo antineutrófilo citoplasmático, 378
 - Anticorpo IgG anticardiolipina, 286
 - Antígenos HLA na armazenagem do sangue, 358
 - Anti-TGF-beta, uso de anticorpos, 53
 - Arterite intimal, 304
 - Arteritis
 - giant cell (temporal), 100, 107
 - Takayasu, 100, 106
 - Aspergilose em transplante renal, 315
- B**
- Baixo peso ao nascimento, causas, 69
 - Banff, classificação de, 303, 304
 - 1995, 306
 - 1997, 308, 309
 - comparação com a de 1993, 311
 - categorias diagnósticas, 304
 - códigos numéricos, 311
 - critérios quantitativos, 305, 309
 - padronização do material, 311
 - em rejeição aguda de transplante renal, 328
 - Bartter, síndrome de, 411
 - com acometimento proximal, 143
 - Berinjela, 463
 - BILAG, 111
 - Biópsia
 - renal em nefropatia isquêmica, 482
 - renal em síndrome hemoliticourêmica, 126
 - renal em transplante, 154
 - classificação de Banff (ver Banff), 303
 - determinação da causa de disfunção precoce do enxerto, 367
 - e efeitos da ciclosporina, 152, 153
 - e espessamento mucóide da íntima, 155
 - e hialinização arteriolar, 155
 - em rejeição aguda, 326
 - correlação com cintilografia, 328
 - Bloqueadores dos receptores de angiotensina II, 397
- C**
- Cálcio, consumo de e hipertensão arterial no adolescente, 488
 - Cálcio-PTH, curva, 222
 - Calcitonina, 31
 - Candida* sp., 313
 - Candidíase em transplante renal, 314
 - tratamento, 321
 - Captopril, 481
 - Carboplatina, 233
 - Cavidade peritoneal, 253
 - Células B, 261
 - Células epiteliais renais, 18
 - Células mesoteliais, 262
 - Células T, 261
 - Cetoconazol em terapêutica antifúngica em transplante renal, 318
 - Chlamydia trachomatis*, 421
 - Churg-Strauss syndrome, 100, 103
 - Ciclofosfamida, 233
 - Ciclosporina A
 - administração, 150
 - biodisponibilidade, 150
 - efeitos colaterais, 151
 - em glomerulonefrites, 374
 - hipertensão induzida pela, 156
 - interação entre medicações, 151
 - mecanismo de ação, 149
 - mecanismo de toxicidade, 151
 - metabolismo, 149
 - métodos de determinação, 150
 - nefrotoxicidade da, 149, 152, 364
 - insuficiência renal funcional, 152
 - insuficiência renal com lesões vasculares e tubulointersticiais, 154
 - insuficiência renal com tubulopatia, 153
 - oligoanúria com necrose tubular aguda, 152

- Cicloxiogenases, 38
 Cininas, 33
 Cininase, 32
 Cininogênio, 32
 Cintilografia no diagnóstico de rejeição aguda de transplante renal, 326
 correlação com biópsia, 328
 Cisplatina e insuficiência renal aguda, 229
 hipomagnesemia e, 231
 medidas preventivas, 232
 fator natriurético atrial, 232
 Cistina, 403
 Cistinose nefropática, 142
 características clínico-laboratoriais, 142
 diagnóstico, 142
 tratamento, 142
 Cistites, 425
 tratamento, 425
 Cistos renais, 438
 Cistos renais simples, 432
 aspectos clínicos, 432
 calcificação, 434
 e carcinoma de células renais, 433
 densidade normal, 434
 diagnóstico diferencial das lesões císticas, 433
 investigação radiológica de massas renais, 435, 436
 métodos diagnósticos, 432
 por imagem, 433
 angiografia, 433
 ressonância magnética, 434
 tomografia computadorizada, 433
 ultra-sonografia, 433
 métodos terapêuticos, 435
 nodularidade, 435
 patologia e fisiologia, 432
 punção do cisto, 434
 septações, 435
 Citocinas, 269, 396
 Citocromo P450, 149
 Classificação de Banff (ver Banff), 303
 Criptococose em transplante renal, 314
 tratamento, 321
 Cristalúria, 401
 ácido úrico, 403
 agregados cristalinos, 403
 cistina, 403
 contribuição na investigação epidemiológica de fatores litogênicos, 403
 cristais de ácido úrico, 407
 cristais de bruxita, 406
 cristais de estruvita, 406
 cristais de fosfato de cálcio, 406
 cristais de oxalato de cálcio diidratado, 405
 descrição morfológica e interpretação, 402
 2,8-diidroxiadenina, 403
 fosfato amoníaco magnésiano hexaidratado, estruvita, 403
 fosfato de cálcio amorfo carbonatado complexo, 402
 fosfato de cálcio diidratado, bruxita, 402
 oxalato de cálcio diidratado, vedelita, 402
 oxalato de cálcio monoidratado, vevelita, 402
 papel da, 401
 procedimento técnico, 402
 significado e importância, 401
 urato de cálcio de amônio, 403
Cryptococcus, 313
 Cushing, síndrome de, 411
- D**
- Decorin, 53
 Dent, síndrome de, 144, 411
 Diabetes
 fisiopatologia do, 42
 hipertensão arterial sistêmica no, 468
 mellitus, 386, 468
 hipertensão arterial e, 469
 tipo I, 469
 tipo II, 469
 ITU e, 424
 não-insulino-dependente, 460
 Dialisato, fluxo de injeção do, 218
 sódio, 218
 Diálise peritoneal
 ambulatorial contínua, 253
 defesa humoral e opsonização, 257
 defesa peritoneal, 266
 biofilme, 267
 bolsas plásticas e equipamentos, 268
 cateter, 266
 conexões, 266
 dialisado, 268
 mecanismos, 270
 populações celulares envolvidas na, 272
 fagócitos e células imunocompetentes no peritônio de pacientes em, 259
 células endoteliais, 262
 células imunocompetentes no interstício peritoneal, 264
 células linfóides peritoneais, 261
 células mesoteliais, 262
 celularidade total e diluição pelo dialisado, 259
 maturação e renovação de macrófagos durante a, 259
 participação dos neutrófilos na defesa peritoneal, 260
 inativação e destruição de microrganismos na cavidade peritoneal em, 257
 mecanismos de defesa peritoneal em, 253, 256
 peritonite da, 254
 glicose na, 269
 automática, adequação em, 250
 cíclica contínua, 250
 esquemas, 251
 indicações, 250
 noturna, 250
 causas de morte em, 475
 em IRA na gravidez, 187
 em leptospirose, 208
 trombose do acesso vascular, 282
- Dieta
 excesso de sal na, 71
 hipoprotéica, 238
 aplicação clínica, 243
 efeitos sobre a evolução da insuficiência renal crônica, 243
 e IGF-I, 242
 possíveis mecanismos de ação da, na progressão das nefropatias, 238
 efeitos nas fases iniciais, 242
 2,8-Diidroxiadenina, 403
 Disfunção proximal, manifestações laboratoriais da, 131
 acidose metabólica, 134
 hiperclorêmica, causas de, 135
 albuminúria, 137
 anion gap, 135
 plasmático, 135
 corrigido, 135
 urinário, 136
 enzimúria, 137
 fosfatúria, 134
 reabsorção tubular de fosfato, 134
 fração de excreção de bicarbonato, 135
 glicosúria, 131
 hiperaminoacidúria, 131
 hipercalcúria, 136
 hiperuricosúria, 137
 pH urinário, 135
 proteínas totais, dosagem de, 137
 proteinúria, 137
 de baixo peso molecular, 137
 strong ion gap, 135
 Disfunção tubular
 glicosúria renal, 138
 hiperaminoacidúria, 138
 raquitismos, 138
 Doença ateromatosa das artérias renais, 479
 Doença cardiovascular
 epidemiologia, 455
 morbidade, fatores de risco, 456
 mortalidade, causas de, 455
 e transplante renal, 386
 aterosclerose, 386
 hiperlipidemia, 386
 mortalidade, 386
 Doença coronariana isquêmica, 473
 aterogênese, 473

- epidemiologia, 475
- Doença de depósitos densos, 380
- Doença de depósito de glicogênio tipo Ia, 414
- Doenças renais policísticas genéticas, 438
- bases moleculares, 438
 - e genéticas, 441
 - características clínicas e patológicas, 439
- Doença de rim policístico autossômica dominante (ADPKD), 438, 439, 441
- características clínicas e patológicas, 440
 - cistogênese da, 446
- E**
- Eclâmpsia, 180
- Efeito transfusão, 356
- prováveis mecanismos, 356
- EGF (Fator de crescimento epidérmico), 194
- Endopeptidase neutra, 33
- Endotelina, 35
- fatores que estimulam e inibem a transcrição de, *in vitro*, 36
- Endotoxina leptospirótica, 25
- efeito da, 203
- Enxerto com politetrafluoretileno, 282
- Enxerto renal, disfunção precoce do, 362
- complicações obstrutivas, 365
 - complicações vasculares, 365
 - diagnóstico, 366
 - etiologia e fisiopatologia, 362
 - fístula urinária, 365
 - incidência, 362
 - infecção, 365
 - linfocele, 365
 - manuseio do paciente, 366
 - prevenção, 365
 - prognóstico, 369
 - secundária a hipovolemia, 362
 - tratamento, 368
- Enzima da conversão da angiotensina, 239
- Enzimúria, 137
- Eritropoetina, 32
- cinética da, 393
 - eritropoiese normal, 392
 - adenosina e, 395
 - funções, 393
 - níveis elevados de, 398
 - produção, 392
 - síntese da, 392
- Escherichia coli*, 119, 421
- cepas uropatogênicas, 422
- Esclerose glomerular (ver Glomerulosclerose)
- Esclerose tuberosa, 438, 439
- características clínicas e patológicas, 440
 - complexo, 448
- Espessamento mucóide da íntima, 155
- Esteatose hepática aguda da gravidez, 183
- Excreção renal no idoso, 78
- Expansão clonal, 337
- Expansão volêmica aguda, 289
- hemodinâmica renal durante, 291
 - hemodinâmica sistêmica durante, 289
- F**
- Fanconi, síndrome de, 139
- adquirida, 143
 - síndrome de Bartter com acometimento proximal, 143
 - alguns dos principais agentes axogênicos que podem causar, 145
 - causas, 141
 - congenita, 142
 - secundária a erros inatos do metabolismo, 142
 - cistinose nefropática (ver Cistinose), 142 - doenças congênitas que podem cursar com, 144
 - exames subsidiários, 140
 - acidose metabólica, 140
 - alteração no manuseio renal de fosfato, 140
 - hiperexcreção de ácido úrico e hipercalcúria, 141
 - microalbuminúria, 140
 - nitrogênio alfa-amínico urinário, 140
 - pH urinário, 140
 - proteinúria de baixo peso molecular, 141
 - hipercalcúria, 411
 - idiopática, 142
- Fator ativador de plaquetas, 50
- Fator de crescimento derivado de plaquetas, 50
- Fator de crescimento fibroblástico (FGF), 283
- Fator natriurético atrial, 32, 37, 217, 232
- Fator transformante de crescimento beta, 284
- Filtração glomerular no idoso, 75
- Fístula arteriovenosa, 282
- angioplastia, 285
 - falência da, 284
 - fluxo sanguíneo na, 283
 - recirculação na, 284
 - segmentos, 285
- Fistulografias, 285
- Flucitocina em terapêutica antifúngica em transplante renal, 318
- Fluconazol em terapêutica antifúngica em transplante renal, 319
- Fluxo do filtrado glomerular, 3
- Fosfato amoníaco magnésiano hexaidratado, estruvita, 403
- Fosfato de cálcio amorfo carbonatado complexo, 402
- Fosfato de cálcio diidratado, bruxita, 402
- Fosfatúria, 134
- Fração de excreção de bicarbonato, 135
- Função tubular no idoso, 75
- G**
- Galactosemia, 144
- Gamaglobulina, 81
- Genes PKD1 e PKD2, 441, 442, 445, 446, 447
- mapeamento do *locus* PKHD1, 451
- Genes TSC1 e TSC2, 448
- Glicolipoproteína (GLP), 199
- e o rim, 202
- Glicosúria, 131
- renal, 138
 - na síndrome de Fanconi, 140
- Glomerulonefrite, 372
- com crescentes, 377
 - de novo, 379
 - recorrência, 378
 - do tipo I, 378
 - do tipo II, 378
 - do tipo III, 378 - por IgA *de novo*, 374
 - diagnóstico por biópsia, 375
 - de lesões mínimas, IgGEV em, 86
 - membranoproliferativa, 379
 - de novo, 381
 - recorrência, 379 - membranosa, 381
 - de novo, 382
 - idiopática, 85
 - recorrência, 382 - necrotizante, IgGEV em, 87
- Glomerulopatias primárias após transplante renal, 372
- classificação, 372
- Glomerulosclerose, 49
- segmentar e focal, 375
 - curso maligno, 376
 - de novo, 377
 - recorrência, 376
 - tratamento, 376
 - uso de inibidores da enzima conversora, 53
 - vias que levam à, 49
- Gravidez
- adaptações hemodinâmicas durante a, 176
 - alterações relativas ao ritmo de filtração glomerular e fluxo plasmático renal, 162
 - doença renal e, 164
 - endotélio na, 169
 - fisiologia da, 162
 - hipertensão e (ver Pré-eclâmpsia), 163
 - infecção do trato urinário na, 426

Griseofulvina em terapêutica antifúngica em transplante renal, 320
Guillain-Barré, síndrome de, 89
IgGEV na, 82

H

Haber-Weiss, reação de, 213
HBV, 299
HCV, 300
Hemácia na armazenagem do sangue, 358
Hematócrito, efeito da hemodinâmica renal da reconstituição do, 294
Hemodiálise
controle de infecções virais em unidade de, 298
tipos de infecções, 298
por controle volumétrico, 219
em IRA na gravidez, 186
modulada, 219
prolongada, 220
sódio na, 219
Hemodinâmica renal no idoso, 75
Hemolisinas, 199, 423
Henoch-Schönlein, púrpura, 100, 104, 373
Hialinização arteriolar, 155
Hiperaminoacidúria, 131, 138
Hipercalcemia e hiperparatireoidismo secundário, 221
Hipercalcúria, 136
Hipercolesterolemia
estudos de prevalência no Brasil, 457
familiar, 460
Hiperfosforemia e hiperparatireoidismo secundário, 221
Hiper/hiponatremia e IRA na gravidez, 177
Hiperinsulinemia, 470
retenção de sódio, 470
sistema nervoso simpático, 470
sistemas transportadores de cátiões, 470
Hiperlipidemia, tratamento das, 460, 461
controle do álcool, 465
controle do diabetes, 465
controle de hipertensão, 465
controle de peso, 464
dietético, 462
exercício físico, 464
farmacológico, 461
não-farmacológico, 461
outras formas de, 461
Hiperoxalúria, 417
Hiperparatireoidismo primário, 413
Hiperpotassemia, 6
aldosterona e, 7
avaliação cardíaca na, 9
fluxo tubular, 8
no idoso, 77
e insuficiência renal aguda na gravidez, 177

insulina e, 7
manifestações clínicas, 8
renal, 8
Hipertensão
benigna, 63
alterações patológicas, 63
lesões vasculares, 63
genética, 67
e hipocalemia, 25
nutrição e sua repercussão sobre o crescimento fetal e a pressão arterial, 70
o sal como vilão, 70
telômeros e peso ao nascimento, 68
e transplante renal, 386
Hipertensão arterial e o adolescente, 485
cálcio e, 488
dieta do adolescente brasileiro, 489
fatores de risco, 486
ingestão exagerada de sódio e, 487
avaliação do consumo, 492
obesidade e, 488
potássio e, 488
Hipertensão arterial no Brasil, estudos de prevalência, 456, 457, 473
fatores etiológicos, 457
Hipertensão arterial e *Diabetes mellitus*, 469
hiperinsulinemia, 470
Hipertensão arterial e insuficiência cardíaca, 475
hipertrofia ventricular esquerda em, 476
aumento do conteúdo de colágeno e arritmias, 477
prognóstico, 477
tratamento, 477
Hipertensão arterial sistêmica
e retenção de sódio, 217
tratamento, 476
Hiperuricosúria, 137
Hipocalcemia e IRA na gravidez, 177
Hipocalemia
e hipertensão, 25
no idoso, 78
na leptospirose, 202
Hipofosfatemia familiar, 411
Hipomagnesemia e cisplatina, 231
Hipopotassemia, 3
Hipotireoidismo, 460
Histoplasma, 313
Histoplasmose em transplante renal, 316
HIV, 301
Hormônio antidiurético, 2, 32
Hormônios
antidiurético, 2, 32
no idoso, 75
insuficiência de, 230
natriurético atrial, 31
relacionados com o rim, 31, 32
vasoativos no rim, 30

I

Idoso
diminuição da filtração glomerular no, 77
excreção renal do, 78
função tubular no, 75
hemodinâmica renal e filtração glomerular no, 75
hiperpotassemia no, 77
hipocalemia no, 78
hormônio antidiurético, 75
infecção do trato urinário no, 426
não-complicada, 427
insuficiência renal aguda no, 78
metabolismo de drogas no, 78
peptídeo atrial natriurético no, 77
regulação renal do potássio no, 77
regulação renal do sódio no, 76, 77
rim do (ver Rim), 74
IGF-I (Fator de crescimento semelhante à Insulina-I), 195
dieta hiperprotéica e, 242
IgG
uso endovenoso, 81
aplicação clínica, 82
complicações gerais associadas a, 88
complicações renais associadas a, 88
mecanismos de ação, 83
ação idiotipo antiidiotipo, 83
nas doenças glomerulares, 85
na glomerulonefrite de lesões mínimas, 86
na glomerulonefrite membranosa idiopática, 85
na glomerulonefrite necrotizante, 87
nas infecções nos pacientes com síndrome nefrótica, 87
no lúpus eritematoso sistêmico, 86
na pneumonia intersticial, 82
na púrpura trombocitopênica trombótica, 87
na síndrome de Guillain-Barré, 82
na síndrome hemoliticourêmica, 87
sistema complemento, 84
no transplante renal, 87
nas vasculites, 87
Imunoglobulinas, 354
Infância, infecção do trato urinário na, 426
Infecção fúngica em transplante renal, 313
dermatoses, 316
esquemas terapêuticos, 320
micoses endêmicas, 316
micoses oportunistas, 314
terapêutica antifúngica, 317
Infecção do trato urinário (ITU), 421
adesinas bacterianas, 422

- antigenicidade, 422
 complicada, 426
 diagnóstico, 425
 etiopatogenia, 421
 fatores predisponentes, 423
 na gravidez, 426
 no idoso, 426
 não-complicada, 427
 imagem, 425
 na infância, 427
 perspectivas, 428
 quadro clínico, 424
 receptores epiteliais e grupos sanguíneos, 422
 recorrente, 424, 428
 tratamento, 425
 resumo do, 429
 vacina oral, 428
- Inibidor da enzima conversora da angiotensina, 397
- Inibidores da enzima conversora em glomerulosclerose, 53
- Insuficiência renal aguda
 carboplatina, 233
 ciclofosfamida, 233
 por cisplatina, 229
 medidas preventivas, 232
 fator natriurético atrial, 232
- drogas antineoplásicas, 233
 experimental e aspectos regeneradores, 191
 isquêmica, 191
 meio de contraste, 192
 metais pesados, 192
- e gravidez, 175
 acidose metabólica, 177
 apresentação clínica, 175
 conduta, 184
 diálise peritoneal, 187
 etiologia, 178
 evolução e fatores prognósticos, 187
 fases, 176
 diurética, 177
 de instalação, 176
 hemodiálise, 186
 hiper/hiponatremia, 177
 hiperpotassemia, 177
 hipocalcemia, 177
 mortalidade, 188
 principais causas, 178
 recuperação da função renal, 178
 tratamento, 184
 conservador, 185
 dialítico, 186
- por hiperuricemia na SLT, fisiopatologia da, 234
 no idoso, 78
 ifosfamida, 234
 por leptospirose (ver *Leptospirrose*), 198
 metotrexato, 233
 mioglobínica, 211
 fisiopatologia, 214
 induzida por glicerol, 212
- patogênese, 211
 mitomicina C, 234
 pós-parto, 178
 e síndrome hemoliticourêmica, 182
 secundária a hipovolemia e desidratação, 179
 por sepse, 179
- Insuficiência renal crônica, 217
 sódio na, 217
- Insulina e hiperpotassemia, 7
- Integrinas, 354
- Interstício peritoneal, células imunocompetentes no, 264
- Intolerância hereditária à frutose, 144
- Itraconazol em terapêutica antifúngica em transplante renal, 319
- K**
- K⁺-ATPases renais, 12
 aspectos fisiopatológicos das, 22
 atividade tipo I, 21
 atividade tipo II, 22
 atividade tipo III, 22
 bomba de H⁺-K⁺ relacionada à, 22
 ciclo catalítico das, 14
 estequiometria das, 13
 estrutura das, 16
 subunidades, 16
 na etiologia da hipertensão, 24
 funções da, 18
 “housekeeping”, 18
 heterogeneidade molecular das, 17
 H⁺-K⁺-ATPase, estequiometria da, 14
 ao longo do néfron, 20
 RNAm das, 21
 ao longo do néfron, 18
 atividade, 20
- Na⁺-K⁺-ATPase
 alterações intrínsecas da, 24
 alvo para endotoxina leptospirótica, 25
 inibidores circulantes da, 24
 síndrome nefrótica, 25
 subunidade alfa da, 18
 natureza e função das, 18
 propriedades farmacológicas das, 14
 propriedades gerais, 13
- Kawasaki disease, 100, 106
- L**
- Leptospirose
 aderência bacteriana, 200
 agente etiológico, 198
 antibioticoterapia, 206
 aspectos microbiológicos, 199
 diálise peritoneal na, 208
 implicações terapêuticas, 206
- insuficiência renal aguda por, 198, 200
 inibição da Na⁺-K⁺-ATPase, 204
 métodos dialíticos, 207
 potássio em, 201
 reposição de, 206
- Leucócitos, 354
- Liddle, síndrome de, 5
- Lipopolysaccharide-like (LLS), 199
- Lisilbradicinina, 32
- Litíase renal, oxalato dietético e, 417
- Lowe, síndrome de, 144
- Lues, teste sorológico falso-positivo para, 94
- Lúpus eritematoso sistêmico
 anticorpos antiidiotipos em, 83
 IgGEV no, 86
 microangiopatia trombótica em, 120
 sistemas propostos para avaliação de atividade, 110
- M**
- Massas renais, investigação radiológica de, 436
- Matriz extracelular (MEC), 49
- Metabolismo de drogas no idoso, 78
- Metotrexato, 233
- Miastenia gravis*, 83
- Mioglobina, nefrotoxicidade pela, 213
- Mio-hemoglobinúria, 192
- Mitomicina C, 234
- Moléculas acessórias, 354
- Moléculas de adesão celular, 354
- Moléculas MHC, 356
- Mucormicose em transplante renal, 315
- N**
- Necrose tubular aguda, 363
 pós-transplante renal, 367
- Nefrocalcinose, 410
 causas de, 410
 diagnóstico, 414
 hipercalcêmica, 410
 hipercalcêmica, 413
 normocalcêmica, 414
- Nefrolitíase recessiva ligada ao X, 411
- Nefrologia, ensino e aprendizagem de, 496
 curso de graduação, 501
 ensino básico da, 499
 características gerais, 499
 exame de estado em, 500
 finalidades, 500
- I Fórum de Ensino em, 498
 II Fórum de Ensino em, 499
 modelo pedagógico tradicional, 497
- Nefronofitose juvenil, 451
 genética e propriedades moleculares, 451

- Nefropatia
 por ADR, 241
 por adriamicina, 245
 crônica do enxerto, 306, 308
 diabética, 468
 alterações hemodinâmicas, 468
 aspectos fisiopatológicos, 468
 aspectos genéticos, 469
 controle glicêmico, 469
 tratamento, 470
 por IgA, 373
 de novo, 374
 recorrência, 373
 isquêmica, 478
 abordagem terapêutica, 483
 causas, 478
 decisão terapêutica, 482
 biópsia renal, 482
 diagnóstico, 480
 métodos de detecção preliminar, 481
 angiorressonância magnética e tomografia helicoidal, 482
 atividade da renina plasmática estimulada com captopril, 481
 renograma radioisotópico estimulado com captopril, 481
 ultra-sonografia com Doppler, 481
 urografia excretora, 481
 etiologia, 478
 fisiopatologia e progressão, 479
 prevalência, 478
 revascularização renal em paciente com disfunção por, 484
 tratamento, 482
 lúpica, 86
 por puromicina, 242
 por radiação, 62
 aguda, 62
 crônica, 62
 efeitos sobre a hemodinâmica glomerular, 64
- Nefrotoxicidade da ciclosporina A (ver também Ciclosporina), 364
- Norepinefrina, 31
- O**
- Obesidade, 461
 hipertensão arterial e, no adolescente, 488
- Omeprazol, 15
- Osteodistrofia renal, 221
- Ouabaína, 15
- Oxalato de cálcio diidratado, vedelita, 402
- Oxalato de cálcio monohidratado, vedelita, 402
- Oxalato dietético e litíase renal, 417
 conteúdo e biodisponibilidade de, em alguns alimentos, 418
- Óxido nítrico, 31, 32, 40
 efeitos celulares, 41
 superprodução de, 42
- Óxido nítrico sintase, 40
- P**
- Paracoccidiodomicose em transplante renal, 316
- Paratireóides, 221
 avaliação hemodinâmica das, 221
 curva cálcio-PTH, 222
 ângulo da, 222
 PTH máximo, 222
 PTH mínimo, 222
 hormônio paratireoideano, 221
 valores do, 221
 métodos não-invasivos de localização das glândulas, 224
 radioisótopos, 225
 SPECT ("single photon emission computer tomographic"), 226
 técnica de subtração com tâlio e tecnécio-99m-pertecnato de sódio, 225
 técnica com tecnécio-99m-sestaMIBI, 225
 tecnécio sestaMIBI em duas fases, 225
 ressonância magnética, 225
 ultra-sonografia, 225
- PDGF (Fator de crescimento derivado de plaquetas), 196, 241, 283
- Peritonites, 254
 da diálise peritoneal ambulatorial contínua, 254
 mecanismos de defesa nas, 254
 modelo geral das, 255
- pH urinário, 135
- Pielonefrites, 426
- Pneumonia intersticial, IgGEV na, 82
- Policistina 1 e 2, 444
- Policitemia pós-transplante renal, 391, 395
 adenosina e eritropoiese, 395
 antagonistas dos receptores de adenosina em, 396
 bloqueador dos receptores da angiotensina II em, 397
 citocinas, 396
 eritropoetina
 cinética da, 393
 funções, 393
 níveis elevados de, 398
 produção, 392
 síntese da, 392
 eritropoiese normal, 392
 adenosina e, 395
 inibidor da enzima conversora da angiotensina em, 397
 propostas para o tratamento da, 396
 prostaglandinas, 395
 sistema renina-angiotensina-alosterona, 395
- Polyangiitits, microscopic, 100, 103
- Polyarteritis nodosa, 100, 105
- Potássio
 alcalose metabólica, 4
 avaliação, 1, 2
 balanço, 1
 concentração do, 8
 consumo de, pelo adolescente brasileiro, 488
 eliminação, 2
 entrada do, 4
 excreção de, no néfron distal, 5
 ingestão, 1
 insulina e, 7
 osmolalidade plasmática, 7
 regulação renal do, no idoso, 77
 translocação, 2
- Pré-eclâmpsia, 163, 168
 aspectos fisiopatológicos, 169
 considerações terapêuticas, 172
 terapêutica antieclâmpica, 173
 tratamento anti-hipertensivo, 172
- Diabetes mellitus* e, 169
 endoteliose glomerular, 163
 excreção renal de sódio, 169
 fatores de risco, 169
 filtração glomerular na, 163
 genética da, 168
 lesão renal da, 169
 novas perspectivas terapêuticas, 173
 patogênese da, 181
 prevenção, 173
 proteinúria anormal na, 163
- Pressão osmótica, 3
- Prostaglandinas, 32, 38
 alteração do metabolismo das, 181
 na eritropoiese, 395
- Proteínas totais, dosagem de, 137
- Proteinúria, 137, 239
 de baixo peso molecular, 137
 idiopática, 412
- PTH, 31
- Púrpura de Henoch-Schönlein, 373
- Púrpura trombocitopênica trombótica, 87, 178, 182
- Q**
- Quimioterapia, nefrotoxicidade da, 230
- R**
- Rabdomiólise, 211
 causas, 211
 e insuficiência renal aguda, 211
- Radiação ionizante, 59
 efeitos biológicos, 80
 aspectos experimentais, clínicos e terapêuticos, 62
 diretos, 61
 nefropatia por radiação (ver Nefropatia...), 62

- Radioisótopos em paratireóides, 225
- Raquitismo
hereditário vitamina D-resistente, 138
hipofosfatêmico familiar ligado ao cromossomo X, 138
vitamina D-dependente, 139
tipo I, 139
tipo II, 139
- Reabsorção tubular do fosfato, 134
- Reação de hipersensibilidade do tipo tardia, 355
- Receptores hormonais
ligados à membrana, sistema de transdução dos, 31
- Rejeição aguda
alterações "borderline" e, 305
diagnóstico de, 303
mediada por anticorpos, 308
- Rejeição hiperaguda do transplante renal, 364
- Resposta alogênica, 356
- Resposta imune, 353, 354
celular, 354
específica, 354
principais constituintes e produtos celulares envolvidos na, 353
- Ressonância magnética
em cistos renais simples, 433
de paratireóides, 225
- Rim
efeitos da radiação ionizante sobre o, 59
no idoso, 74
alterações anatômicas, 74
alterações vasculares, 74
hemodinâmica e filtração glomerular, 75
- S**
- Sal
excesso de, na dieta, 71
como vilão, 70
- Sangue, armazenamento do, e suas conseqüências, 358
antígenos HLA durante a armazenagem, 358
- Sch28080, 16
- Schigella dysenteriae*, 119
- Sedimento urinário, 425
- Selectinas, 354
- Síndrome do anticorpo antifosfolípide, 93
diagnóstico, 96
critérios de Asherson et al. para classificação e, 96
manifestações clínicas, 95
patogênese, 94
primária, 93
quadro clínico, 95
secundária, 93
tratamento, 97
- Síndrome de HELLP, 178, 180
- Síndrome hemoliticourêmica, 119
anemia hemolítica em, 122
biópsias renais em, 126
classificação, 120
de novo, 123
epidemiologia, 120
evolução, 126
formas clínicas, 119
IgGEV na, 87
e insuficiência renal pós-parto, 182
manifestações clínicas, 122
patogênese, 121
perda tardia do transplante, 121
perda do transplante renal, 121
tratamento, 125
- Síndrome de hipomagnesemia familiar, 412
- Síndrome de lise tumoral, 234
- Síndrome de nefrolitíase hipercalcêmica ligada ao X, 412
- Síndrome nefrótica, 25, 460
- Sistema calcitrina-cininas, 31
- Sistema HLA e transplantes, 331
anticorpos anti-HLA, 332
e PRA ("Panel Reactive Antibodies"), 335
e prova cruzada, 333
expansão clonal, 337
moléculas do, 331
classe I, 331
classe II, 331
técnica clássica de Terasaki, 334
- Sistema renina-angiotensina, 34
nefropatia obstrutiva, 35
- Sistema renina-angiotensina-aldosterona, 395
- SLEDAI, 111
- Sódio
consumo de, pelo adolescente, 487, 492
no dialisato, 218
na função renal normal, 217
na insuficiência renal crônica, 217
reabsorção eletrogênica do, 3
regulação renal do, 76
- Somatostatina, 31
- Streptococcus pneumoniae*, 119
- Strong ion gap, 135
- T**
- Tabagismo, estudos de prevalência no Brasil, 457
- Takayasu, arterite de, 106, 478
- Telômero, 68
peso ao nascimento e hipertensão na idade adulta, 68
- Terapia gênica, 54
- Terbinafina em terapêutica antifúngica em transplante renal, 320
- TGF-beta
aumento do conteúdo renal de, fatores que podem aumentar o, 52
efeitos, 51
- inibição da atividade do, pelo *decorin*, 54
papel do, 241
participação do, na doença renal, 50
produção renal de, tratamentos que podem reduzir a, 52
receptores para, 51
terapia gênica, 54
uso de antagonistas do, 49
- Tirosinemia, 144
- Tolerância, 340
imunológica, 340
indução de, estratégias para, 341
"deleção" clonal no timo, 341
globulina antitimocítica, 342
indução de tolerância neonatal, 343
injeção intratímica de células do doador, 343
irradiação linfóide total, 342
medula óssea autóloga, 343
quimeras de medula óssea alogênica, 342
quimeras de medula óssea mistas, 342
mecanismos de indução de, 340
e locais, 341
periféricos, 343, 344, 345
bloqueio da co-estimulação, 345
bloqueio das moléculas de adesão, 346
bloqueio do reconhecimento com anticorpos monoclonais, 345
estratégias para, utilizando, 345
imunização com TCRs, 346
peptídeos, 346
transfusões sanguíneas, 346
tipos de, 341
supressão específica, 344
ao transplante, 340
- Tomografia computadorizada
em cistos renais simples, 433
de paratireóides, 225
- Toxemia gravídica e função renal, 162
- Transfusão e transplante, 350
resposta imune (ver Resposta Imune), 353
- Transplante renal
doença cardiovascular e (ver Doença), 386
IgGEV no, 87
indução de tolerância em (ver Tolerância), 340
infecção fúngica no (ver Infecção...), 313
infecção do trato urinário no, 423
rejeição aguda, 326
aspectos cintilográficos, 327
classificação, 327
classificação de Banff aplicada à, 328

- correlação cintilografia-biópsia, 328
- diagnóstico, 327
 - testes para, 326
- histopatologia, 327
- quadro clínico, 326
- valor da cintilografia no diagnóstico de, 326
- sistema HLA e, 331
- transfusão e, 350
- Trombose**
 - do acesso vascular, 282
 - prevenção, 286
 - trombectomia cirúrgica, 286
 - arteriolar, 154
- Tromboxano**, 33
- TSH**, 31
- Tubulite**, 303
- Tubulopatias**, 131
 - anomalias simples de transporte, 138
 - AT proximal isolada, 139
 - anormalidades na excreção de sódio e potássio, 136
 - acidose metabólica, 134
 - fosfatúria, 134
 - reabsorção tubular de fosfato, 134
- síndrome de Fanconi (ver Fanconi), 139
- Túbulo proximal**, 19
 - função do, 131
 - modelo para secreção de íons orgânicos no, 133
 - tipos de acometimento do (ver Tubulopatias), 138
- Túbulos renais**, 131
- U**
- Ultra-sonografia**
 - em cistos renais simples, 433
 - em nefropatia isquêmica, 481
 - de paratireóides, 225
 - para quantificar o fluxo sanguíneo no acesso vascular, 283
- Urato ácido de amônio**, 403
- Urocultura**, 425
- Urodilatin**, 217
- V**
- Vanadato**, 14
- Vasculites**, IgGEV nas, 87
- Vasculitis**, 99
 - anca-small vessel, 103
 - cryoglobulinemic, 105
 - essential cryoglobulinemic, 100
 - large vessel, 100
 - medium-sized, 100, 105
 - noninfectious, 99
 - major categories, 99
 - small vessel, 100, 102
- Vasopressina**, 32
- Verotoxinas**, 121
- Vírus B**, 298
 - hemodiálise e, 298
- Vírus C**, 299
 - hemodiálise e, 299
- Von Hippel-Lindau**, doença de, 438
 - características clínicas e patológicas, 440
 - genética e o gene VHL, 449
 - murações, 449
- Von Hippel-Lindau**, síndrome de, 439
- W**
- Wegener's granulomatosis**, 100, 103
- Williams**, síndrome de, 413
- Wilson**, doença de, 144

ISBN 85-7378-089-4



9 788573 780895